Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

Die experimentelle hypertensive Nephropathie in der post-Goldblatt-Phase Eine morphologische Analyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Beate Jakob, geb. Stark
aus Biberach

1981

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

Die experimentelle hypertensive Nephropathie in der post-Goldblatt-Phase Eine morphologische Analyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Beate Jakob, geb. Stark
aus Biberach

1981

Dekan:	Professor Dr. med. H. Haselmann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. U. Helmchen
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. R. Jacob

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T

Seite

A. EINLEITUNG 1

B. MATERIAL UND METHODEN 3

C. ERGEBNISSE

I. Versuchsverlauf 7
1. Letalität 7
2. Systolischer Blutdruck 8
2.1. Blutdruckwerte der einzelnen Versuchstiere 8
2.2. Blutdruckmittelwerte des Versuchskollektivs 10

II. Morphologische Befunde 13
1. Drosselniere und Hochdruckniere im mikroskopischen Bild 13
2. Interlobulararterien und afferente Arteriolen 15
2.1. Übersicht über das Ausmaß der Veränderungen 15
2.2. Flächenmessungen 16
3. Arcuataarterien 22
3.1. Übersicht über das Ausmaß der Veränderungen 22
3.2. Flächenmessungen 22
4. Juxtaglomerulärer Granulationsindex 28
5. Glomerula und Tubuli 29
6. Interstitium, Epithelien, Lumina 32
7. Weitere Korrelationsanalysen 34

D. DISKUSSION 35

I. Verlauf der experimentellen renalen Hypertonie 35
1. Erste Versuchsphase 35
2. Zweite Versuchsphase 36

II. Morphologische Befunde 37
1. Arcuataarterien, Interlobulararterien und afferente Arteriolen 37
1.1. Pathogenese der Gefäßveränderungen 37
1.2. Lumenfläche 39
1.3. Intima 40
1.4. Media 41
1.5. Adventitia 42
1.6. Verhältnis der Gefäßwandfläche zur Lumenfläche 44
1.7. Beziehung zwischen Media- und Lumenflächen 45
1.8. Beziehung zwischen Adventitiaflächen und der Summe der Media- und Lumenflächen 47
2. Glomerula 49
3. Tubuli 52
4. Interstitium, Epithelien, Lumina 53

III. Aspekte zur Pathogenese der Hypertonie in der ersten und zweiten Versuchsphase 56
1. Die Niere als blutdruckwirksames Organ 56
2. Erste Versuchsphase 57
3. Zweite Versuchsphase 61

E. ZUSAMMENFASSUNG 66

F. LITERATURVERZEICHNIS 68

Folgende Begriffe werden im Text verwendet:

Goldblatt-I-Hypertonie:
experimentelle renale Hypertonie nach einseitiger Nierenarteriendrosselung und Entfernung der kontralateralen Niere.

Goldblatt-II-Hypertonie:
experimentelle renale Hypertonie nach einseitiger Nierenarteriendrosselung bei erhaltener kontralateraler Niere.

Post-Goldblatt-Hypertonie:
Hypertonie, die nach Entklammerung bzw. Entfernen einer blutdruckwirksamen Drosselniere bestehen bleibt oder wieder auftritt.

Drosselniere:
die jeweils hinter der gedrosselten Arteria renalis liegende linke Niere.

Hochdruckniere:
die ungedrosselte, freidurchblutete rechte Niere.

Erste Versuchsphase:
Phase der Goldblatt-II-Hypertonie.

Zweite Versuchsphase:
Phase der post-Goldblatt-Hypertonie.

A. EINLEITUNG

Verglichen mit den übrigen Körperorganen hat die Niere eine besondere Bedeutung für die Entstehung und Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie:
Einerseits können alle vaskulären oder parenchymatösen Nierenerkrankungen zu einer benigne oder maligne verlaufenden sekundären renalen Hypertonie führen. Andererseits ist die Niere Zielorgan eines bestehenden Hochdruckes.
Ein akut oder chronisch erhöhter Blutdruck, gleich welcher Genese, kann zur hypertensiven Nephropathie, im Extremfall zur sekundären malignen Nephrosklerose führen (Bohle et al. 1973, 1976).
Struktur und Funktion der Niere können hierbei so verändert werden, daß ein ursprünglich nicht renal ausgelöster Bluthochdruck zusätzlich renal aufrechterhalten wird. Darüber hinaus kann es im Sinne eines circulus vitiosus zu einer Akzeleration der Hypertonie mit zunehmender Schädigung des Nierengewebes bis hin zur Niereninsuffizienz kommen (Wilson und Byrom 1941).

Bei Patienten mit renaler Hypertonie bei einseitiger Nierenarterienstenose kann nach dem Entfernen der blutdruckwirksamen Drosselniere eine arterielle Hypertonie erneut auftreten. Die Frage ist, ob eine Beziehung besteht zwischen dem Schweregrad der morphologischen Veränderungen in der primär nicht gedrosselten Niere und dem Wiederauftreten der Hypertonie.
Das Goldblatt-II-Modell erlaubt es, im Tierexperiment die Wirkung eines bestehenden Hochdruckes auf eine intakte freidurchblutete Niere zu untersuchen.

Ziel dieser Arbeit war die systematische morphologische Analyse der arteriellen, arteriolären, glomerulären, tubulären und interstitiellen Veränderungen in den Drossel- und Hochdrucknieren von Ratten mit experimenteller post-Goldblatt-Hypertonie.

Es sollte untersucht werden, ob Korrelationen bestehen zwischen den verschiedenen rein morphologischen Befunden einerseits sowie zwischen morphologischen Befunden und bestimmten funktionellen Parametern andererseits. Hierbei interessierten besonders mögliche Zusammenhänge zwischen den morphologischen Befunden und dem Auftreten einer experimentellen post-Goldblatt-Hypertonie.

B. MATERIAL UND METHODEN

1. Tierversuch

Die Versuchstiere waren 114 männliche Albinoratten vom Wistartyp (150-160 g Körpergewicht zum Zeitpunkt der Nierenarteriendrosselung), die während der gesamten Versuchsdauer Altromin-Standardtrockenkost (R-10) und Leitungswasser ad libitum erhielten.
Durch Klammerung der linken Nierenarterie wurde ein Hochdruck vom Goldblatt-Typ II erzeugt.
Nach einem Jahr wurde die linke Niere, nach weiteren sechs Wochen die verbliebene rechte Niere entnommen.
Während des gesamten Versuches wurde der systolische Blutdruck der Tiere in etwa monatlichem Abstand kontrolliert.
Die Methoden des operativen Vorgehens und der Blutdruckmessung entsprachen denen früherer Untersuchungen (Helmchen und Kneissler 1976).

2. Histologische Aufarbeitung

Histologische Nierenpräparate wurden von 56 Versuchstieren angefertigt. Die Nieren wurden nach der Entnahme in Bouin'scher Lösung fixiert und in Paraffin eingebettet.
Die Färbung von 3-4 µ dicken Schnitten erfolgte nach Bowie (modifiziert nach Smith 1966), Masson-Goldner und durch die PAS-Reaktion.

3. Quantitative morphologische Auswertung

3.1. Arcuata-Arterien, Interlobulararterien, afferente Arteriolen

Mittels manueller optischer Bildanalyse (MOP) wurde die Fläche des Lumens, der Media und der Adventitia von Arcu-

ataarterien, Interlobulararterien und afferenten Arteriolen gemessen.
An nach Masson-Goldner gefärbten Schnitten wurden in zwei getrennten Meßvorgängen die einzelnen Flächen von jeweils 15 quergetroffenen Arcuataarterien (250-fache Vergrößerung) und 30 quergetroffenen Interlobulararterien bzw. afferenten Arteriolen (400-fache Vergrößerung) pro Niere gemessen. Da Interlobulararterien und afferente Arteriolen nicht mit Sicherheit differenziert werden konnten, wurden diese Gefäße in einem Meßvorgang zusammengefaßt.
Das Gerät zeigte dabei die Summe der Lumenflächen, die Summe der Mediaflächen und die Summe der Adventitiaflächen aller in einem Meßvorgang gemessenen Gefäße an. Durch Division durch die Anzahl der Gefäße wurden die Größen derjenigen Flächen berechnet, die durchschnittlich auf ein Gefäß entfielen.

3.2. Juxtaglomerulärer Granulationsindex

Die Werte des juxtaglomerulären Granulationsindex' (JGI) wurden nach der Methode von Hartroft und Hartroft (1953) an einem nach Bowie gefärbten Schnitt (400-fache Vergrößerung) ermittelt.

3.3. Glomerula

An einem nach der PAS-Reaktion gefärbten Schnitt (400-fache Vergrößerung) wurden alle Glomerula gezählt und der Grad ihrer histologischen Schädigung bzw. Veränderung gegenüber "normalen" Glomerula von Ratten bewertet.
Entsprechend der Methode von Ljungqvist (1969) wurden die glomerulären Veränderungen in 3 verschiedene Schweregrade eingeteilt. Daraus ließ sich für jede Niere ein Index der glomerulären Veränderungen ("glomerular lesion index", GLI) berechnen.

3.4. Tubuli

Als Maß für die Schädigung des Tubulusapparates wählten wir die Veränderungen der tubulären Basalmembran.

Diese zeigten sich im PAS-gefärbten Schnitt (400-fache Vergrößerung) als Quellung, Verdickung, Formveränderung oder Doppelung der bei unveränderten Tubuli zarten, gestreckten und lichtmikroskopisch einschichtig erscheinenden Basalmembran. Das Ausmaß der Veränderung wurde durch das Punktzählverfahren (Gerät: Reichert Visopan) morphometrisch erfaßt.
Es wurden pro Niere 10 Gesichtsfelder zu jeweils 100 Punkten ausgezählt, wobei differenziert wurde zwischen veränderter tubulärer Basalmembran, unveränderter tubulärer Basalmembran und übrigem Nierengewebe. Punkte, die auf Glomerula oder größeren Gefäßen lagen, wurden nicht gezählt.
Die Anzahl der Punkte, die von den pro Niere insgesamt ausgezählten Punkten auf veränderter tubulärer Basalmembran lagen, galt als Maß für die Schädigung des Tubulussystems.

3.5. Interstitium, Epithelien, Lumina

Durch das Punktzählverfahren (Gerät: Reichert Visopan) wurde der Anteil des interstitiellen Bindegewebes, der Epithelien und der Lumina am Volumen einer Gesamtniere ermittelt. Hierzu wurden an einem nach Masson-Goldner gefärbten Schnitt (400-fache Vergrößerung) 10 Gesichtsfelder zu jeweils 100 Punkten ausgezählt. Bei der Lage der Punkte wurde differenziert zwischen Interstitium, Epithel, Lumen. Punkte, die auf Glomerula oder größeren Gefäßen lagen, wurden nicht gezählt.
Aus der Anzahl der jeweils gezählten Punkte ergab sich das relative Volumen des Interstitiums, der Epithelien und der Lumina.

4. Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden berechnet: Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (s), mittlerer Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$).
Angaben zur Streuung beziehen sich im Text und in Abbildungen jeweils auf den mittleren Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$).
Die Signifikanzbeurteilung erfolgte durch Mittelwertsver-

gleiche im t-Test, wobei als Signifikanzniveau $p = 0,05$ verwendet wurde.
Zur Untersuchung der Korrelation zweier Variablen wurden entsprechende Meßwerte als Punkte in ein Koordinatensystem mit linear eingeteilter x- und y-Achse eingetragen. Die Funktionsgleichung, der Korrelationskoeffizient r sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurden für die lineare bzw. parabolische Funktion berechnet.

C. ERGEBNISSE

I. Versuchsverlauf

1. Letalität (Abb. 1)

Bei 114 Versuchsratten wurde die linke Nierenarterie gedrosselt. 78 Tiere überlebten die Phase der Goldblatt-II-Hypertonie; bei Versuchsende lebten 68 Tiere. Während der gesamten Versuchsdauer starben somit 40,4 % der Versuchstiere.
In Abbildung 1 ist dargestellt, wieviele Tiere zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuchs jeweils innerhalb eines Monats gestorben waren.
Drei Monate nach Anlegen der Arteriendrossel lebten noch alle Tiere, nach 7 Monaten waren erst 4 Tiere gestorben. Das Maximum der Letalität fiel in den Zeitraum zwischen dem 8. und 11. Monat nach Versuchsbeginn. Innerhalb dieser Zeit starben 32 Ratten, das sind 69,6 % aller gestorbenen Tiere.

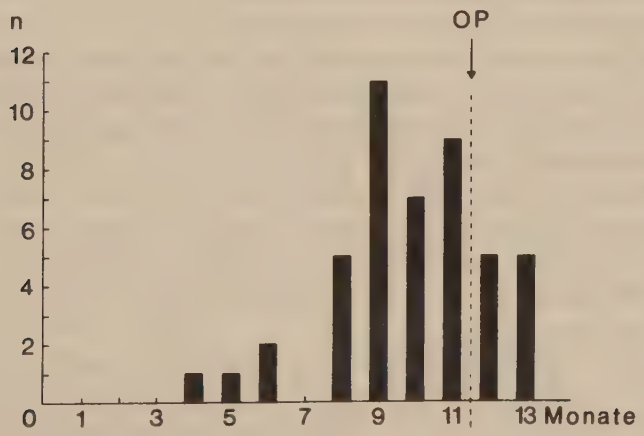

Abb. 1: Anzahl (n) der jeweils innerhalb eines abgelaufenen Monats gestorbenen Tiere.
Hier und in allen folgenden Abbildungen, in denen auf der Abszisse die Versuchsdauer in Monaten aufgetragen ist, bedeuten:
Zeitpunkt O: Drosselung der linken Nierenarterie
OP: Entnahme der Drosselniere

2. Systolischer Blutdruck (Abb. 2 - 5)

2.1. Blutdruckwerte der einzelnen Versuchstiere

Betrachtet man bei der Ratte systolische Blutdruckwerte ab 150 mm Hg als eindeutig hyperton, so lag einen Monat nach der Drosselung der linken Nierenarterien der Blutdruck bei 73,2 % der Tiere im hypertonen Bereich.
Nach 3 Monaten waren 90,4 % der Tiere hyperton, vor Entnahme der Drosselnieren (11 Monate nach Versuchsbeginn) waren es 54,1 % der lebenden Tiere.
14 Tage nach der Nierenentnahme lag der Blutdruck der meisten Tiere im normotonen Bereich. Eine Hypertonie zeigten 16,9 % der Tiere. Dieser Prozentsatz stieg bis zum Versuchsende (6 Wochen nach der Nierenentnahme) auf 38,5 % an.
Nach der Nierenentnahme hatten 8,5 % der Tiere einen Blutdruckwert unter 100 mm Hg, bei Versuchsende waren es noch 4,6 %.
Bei Betrachtung des Blutdruckverlaufes bei den einzelnen Tieren während der Phase der Goldblatt-II-Hypertonie lassen sich verschiedene Typen unterscheiden:
Bei der Mehrzahl der Tiere stieg nach der Arteriendrosselung der Blutdruck kontinuierlich an bis zu einem Maximalwert, der im 3. - 4. Versuchsmonat erreicht wurde. Danach fiel er etwas ab und pendelte sich dann auf einem hypertonen Niveau ein.
Eine kleinere Gruppe von Tieren zeigte nach einem initialen Anstieg des Blutdruckes auf Werte zwischen 150 und 170 mm Hg längere Zeit einen annähernd konstanten Blutdruckverlauf. Bei diesen Tieren lag der höchste Wert in der 2. Hälfte der Hochdruckphase.
Bei einer 3. Gruppe erfolgte sofort nach der Arteriendrosselung ein steiler Blutdruckanstieg auf einen Wert zwischen 170 und 210 mm Hg. Nach einem darauffolgenden leichten Abfall war der Blutdruck während der restlichen Hypertoniephase meist größeren Schwankungen unterworfen.

Entsprechend diesen unterschiedlichen Blutdruckverlaufstypen hatten die Tiere auch zu verschiedenen Zeitpunkten den tiefsten Wert ihres Blutdruckes. Das Vorkommen von Blutdruckminima häufte sich zu Beginn und gegen Ende der Phase der Goldblatt-II-Hypertonie.
Abbildung 2 zeigt, bei wievielen Tieren zum jeweiligen Zeitpunkt der Hypertoniephase der Blutdruck den höchsten bzw. tiefsten Wert erreichte.

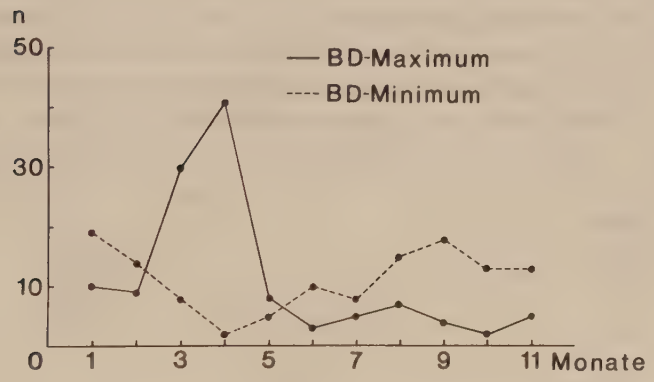

Abb. 2: Verteilung der höchsten und tiefsten Blutdruckwerte der einzelnen Tiere auf die verschiedenen Zeitpunkte der ersten Versuchsphase
——— Anzahl (n) der Tiere mit Blutdruckmaximum
------ Anzahl (n) der Tiere mit Blutdruckminimum

Beim Verlauf des Blutdruckes bei den einzelnen Tieren in der zweiten Versuchsphase zeigten sich keine grundsätzlich verschiedenen Typen.
Obwohl nur 3 Blutdruckmessungen vorliegen, wird deutlich, daß der Blutdruck nach der Nierenentnahme zwar steil abfiel, dann aber bei den meisten Tieren eine ansteigende Tendenz hatte. Bei 85,5 % der Tiere war der letzte gemessene Blutdruckwert höher als der Wert, der 14 Tage nach der Entnahme der Drosselniere gemessen wurde.

2.2. Blutdruckmittelwerte des Versuchskollektivs

Der mittlere systolische Blutdruck des Versuchskollektivs (Abb. 3) lag mit 163,1 mm Hg schon einen Monat nach Anlegen der Arteriendrossel im hypertonen Bereich.
Der höchste Wert (183,6 mm Hg) wurde an Ende des 4. Versuchsmonats erreicht, der tiefste Wert (153 mm Hg) vor Entnahme der Drosselnieren.
Die Nierenentnahme bewirkte eine Senkung des mittleren Blutdruckes auf 130,9 mm Hg. Dies entspricht einem mittleren Blutdruckabfall um 14,4 %.
Deutlich war die ansteigende Tendenz bis zum Versuchsende; der mittlere Blutdruck bei der letzten Messung (141,8 mm Hg) lag jedoch noch im normotonen Bereich.

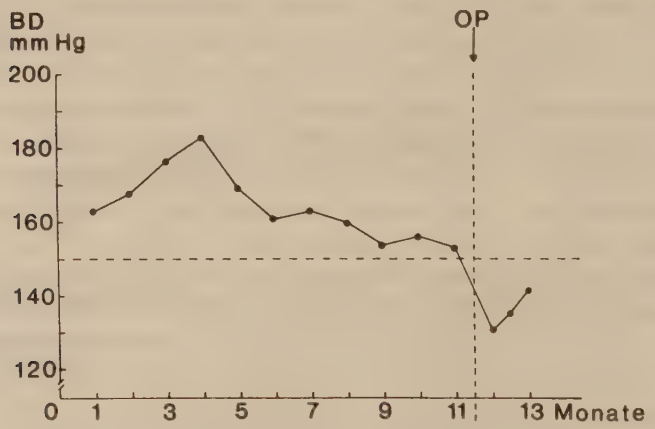

Abb. 3: Verlauf des systolischen Blutdruckes während des Versuchs (Gesamtauswertung)
------ Hypertonieschwelle

Für die einzelnen Tiere errechneten wir einen Mittelwert aus allen Blutdruckmessungen vor der Nierenentnahme und einen weiteren aus den Messungen nach der Operation. Diejenigen Tiere, von denen histologische Nierenschnitte vorliegen, wurden entsprechend ihrem Blutdruckmittelwert

($\overline{BD}$) in der Phase der Goldblatt-II-Hypertonie in folgende drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe A (17 Tiere): $\overline{BD} \leqq 155$ mm Hg

Gruppe B (23 Tiere): 155 mm Hg $< \overline{BD} <$ 175 mm Hg

Gruppe C (16 Tiere): $\overline{BD} \geqq 175$ mm Hg

Abbildung 4 zeigt die Höhe des Blutdruckmittelwertes der drei Gruppen vor und nach der Entnahme der Drosselnieren. In der Phase der Goldblatt-II-Hypertonie lag der mittlere Blutdruck aller Gruppen über 150 mm Hg. Nach der Nierenentnahme fiel der Wert bei den Gruppen A und B deutlich in den Bereich der Normotonie, während Gruppe C mit einem Wert von 149,6 mm Hg an dessen oberer Grenze lag.
Außer den Blutdruckwerten nach Entnahme der Drosselnieren der Gruppen A und B unterscheiden sich alle Werte signifikant voneinander.

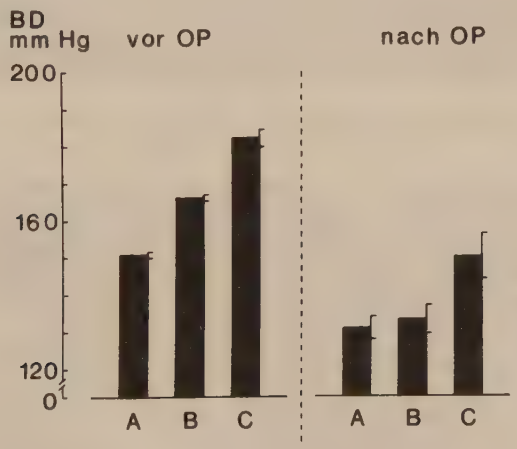

Abb. 4: Blutdruckmittelwerte der Gruppen A, B, C vor und nach Entnahme der Drosselnieren
Säulen (hier und im folgenden): Mittelwerte ± mittlerer Fehler des Mittelwertes ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Der Verlauf des mittleren Blutdruckes bei den einzelnen Gruppen (Abb. 5) zeigte zwar keine prinzipiellen Unter-

schiede, doch war der Blutdruck bei den Gruppen B und C größeren Schwankungen unterworfen als bei Gruppe A.
Die Differenz zwischen dem höchsten und tiefsten Wert des mittleren Blutdruckes betrug bei Gruppe A 13,8 mm Hg, bei Gruppe B 26,4 mm Hg, bei Gruppe C 28,1 mm Hg.
Nach Entnahme der Drosselnieren lag der Blutdruck zunächst bei allen Gruppen durchschnittlich unter 150 mm Hg.
Bei Gruppe C lag er bei der 2. Messung (1 Monat nach der Nierenentnahme) bei 152,9 mm Hg.
Auch bei Gruppe B stieg der Blutdruck wieder an, während bei Gruppe A keine deutlich steigende Tendenz zu erkennen war.

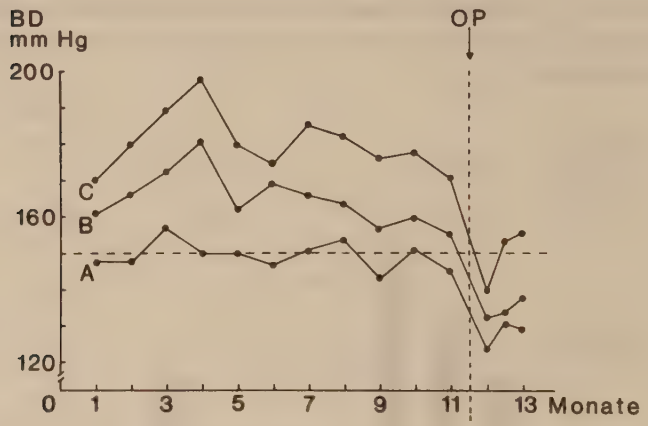

Abb. 5: Blutdruckmittelwerte der Gruppen A, B, C während des Versuchs
------ Hypertonieschwelle

II. Morphologische Befunde

1. Drosselniere und Hochdruckniere im mikroskopischen Bild

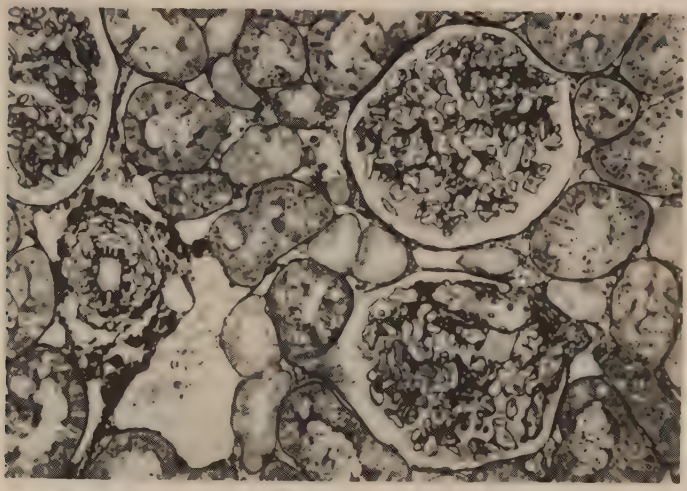

Abb. 6a: Drosselniere (300-fache Vergrößerung), Semidünnschnitt, Versilberung nach Movat

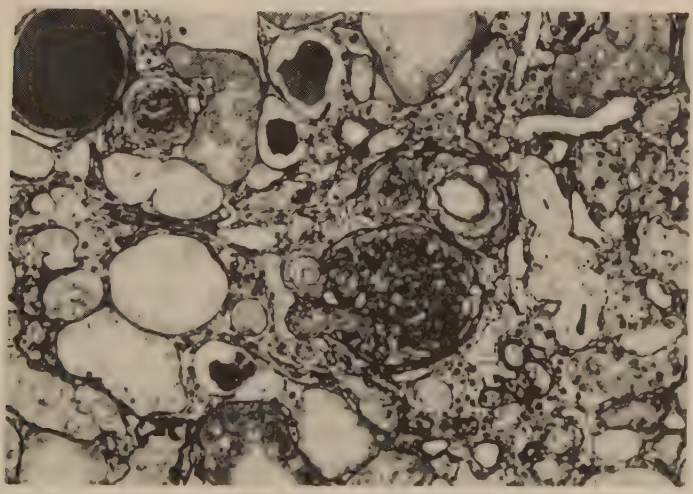

Abb. 6b: Hochdruckniere (300-fache Vergrößerung), Semidünnschnitt, Versilberung nach Movat

Abbildung 6 zeigt einen Ausschnitt aus der Nierenrinde der Drosselniere (a) und der Hochdruckniere (b) eines der Versuchstiere.
Im Vergleich zur weitgehend normalen Nierenrindenstruktur der Drosselniere erkennt man deutlich die vaskulären, glomerulären, tubulären und interstitiellen Veränderungen in der Hochdruckniere.

2. Interlobulararterien und afferente Arteriolen (Abb. 7 - 12)

2.1. Übersicht über das Ausmaß der Veränderungen

Bei der mikroskopischen Betrachtung der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen fiel zunächst der deutlich stärkere Schädigungsgrad der Gefäße der Hochdrucknieren im Vergleich zu denen der Drosselnieren auf.
Um einen ersten Überblick über das Ausmaß der Schäden zu erhalten, untersuchten wir jedes Nierenpräparat auf das Vorkommen von morphologischen Veränderungen der einzelnen Gefäßwandabschnitte.
Wir achteten dabei besonders auf das Vorkommen folgender Veränderungen:

1. Intimafibrose: Anhäufung kollagener Massen an der Lumenseite der lamina elastica interna oder zwischen dieser und der Gefäßmedia.
2. Intimainsudation: Ödematöse Verquellung der innersten Gefäßschicht durch Einlagerung lichtmikroskopisch homogen erscheinender Substanzen unterschiedlichen Eiweißgehalts mit der Färbeeigenschaft von Hyalin oder Fibrinoid.
3. Mediainsudation: Lagerung der unter 2. dargestellten Substanzen zwischen intakten Muskelzellen oder an Stellen, wo offensichtlich ein Untergang glatter Muskelzellen stattgefunden hatte.
4. Adventitiafibrose: Dichte Schichtung von - im nach Masson-Goldner gefärbten Präparat - leuchtend grünen Fasern. Dadurch erschien die äußerste Gefäßschicht auffallend kompakt. Der Zellgehalt dieser Schicht variierte stark: zum Teil war sie zellfrei, zum Teil von zahlreichen Zellen durchsetzt.

Bei der Beurteilung der äußersten Gefäßwandschicht war es schwierig, die Grenze zwischen der Adventitia und dem das Gefäß umgebenden lockeren Bindegewebe anzugeben. Als Adventitia definierten wir daher den Abschnitt, in dem die Bin-

degewebsfasern konzentrisch um den Gefäßmittelpunkt angeordnet sind.
In allen untersuchten Präparaten von rechten Nieren zeigte eine große Anzahl von Interlobulararterien und afferenten Arteriolen die oben genannten Veränderungen; in Präparaten von linken Nieren waren jeweils nur einzelne Gefäße verändert; in 10 Präparaten, das sind 18 % der untersuchten Präparate von linken Nieren, erschienen alle Interlobulararterien und afferenten Arteriolen unverändert.

2.2. Flächenmessungen

Um zu untersuchen, inwieweit sich die Gefäßveränderungen auch durch Veränderungen der Größe einzelner Gefäßflächen und/oder veränderte Proportionen der Gefäßflächengrößen ausdrücken, ermittelten wir für jedes Nierenpräparat die durchschnittliche Fläche des Lumens (Abb. 7), der Media (Abb. 8) und der Adventitia (Abb. 9) der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen.
Die durchschnittliche Fläche des Lumens aller rechten Interlobulararterien und afferenten Arteriolen (65,7 μ^2) war größer als die entsprechende Fläche von linken Gefäßen (53,3 μ^2). Deutlich größer war die Fläche der Media rechts (477,5 μ^2) gegenüber links (312,1 μ^2).
Ebenso verhielten sich die Flächen der Adventitia (rechts 199,4 μ^2; links 146,6 μ^2).
Alle drei Gefäßflächengrößen waren rechts und links signifikant verschieden.
Neben den Ergebnissen der Gesamtauswertung (G) wurde in den Abbildungen dargestellt, wie groß die jeweiligen Flächen bei den drei Gruppen mit unterschiedlichen Blutdruckmittelwerten in der Phase der Goldblatt-II-Hypertonie durchschnittlich waren. Bei der Gruppe C mit den höchsten Blutdruckwerten waren für die rechten Interlobulararterien und afferenten Arteriolen alle Flächenwerte größer als die entsprechenden Werte bei den Gruppen A und B. Statistisch

signifikant war die Vergrößerung der Lumenfläche bei Gruppe C gegenüber Gruppe B.
Bei Gruppe B waren die Flächenwerte für rechte Gefäße jeweils gering verkleinert gegenüber den Werten bei Gruppe A. Die Größen der Flächen von linken Interlobulararterien und afferenten Arteriolen zeigten keine ausgeprägten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die zahlenmäßig geringen Unterschiede waren in der Tendenz gleich wie bei den Werten für die rechten Gefäße: die Werte bei Gruppe C lagen über den Werten bei den Gruppen A und B, bei Gruppe B waren sie kleiner als bei Gruppe A.

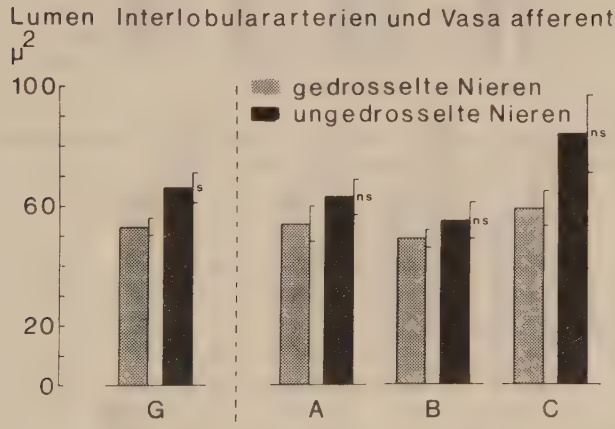

Abb. 7: Durchschnittliche Lumenfläche der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen
Hier und in den folgenden Abbildungen bedeuten:
graue Säulen: Drosselnieren (linke Nieren)
schwarze Säulen: Hochdrucknieren (rechte Nieren)
G: Kollektiv (Ergebnisse der Gesamtauswertung)
A, B, C: Tiergruppen A, B, C
s: der Wert für die rechten Nieren unterscheidet sich signifikant vom Wert für die linken Nieren
ns: ... nicht signifikant ...

Soweit nicht anders vermerkt, wurden bei der Gesamtauswertung die Mittelwerte für die linken Nieren aus 56, für die rechten Nieren aus 54 Messungen ermittelt.

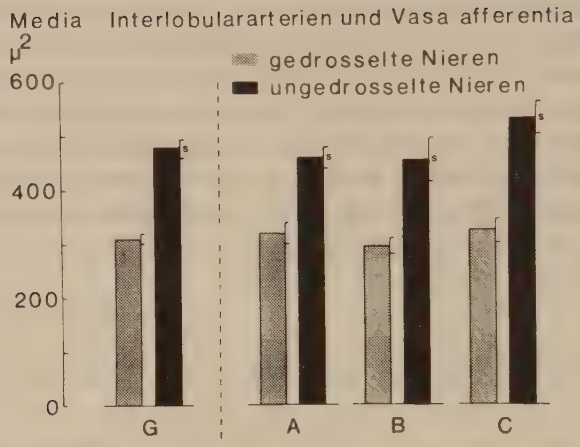

Abb. 8: Durchschnittliche Mediaflächen der Interlobular-arterien und afferenten Arteriolen

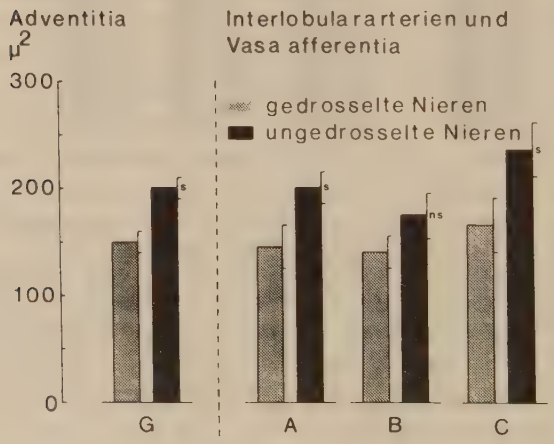

Abb. 9: Durchschnittliche Adventitiaflächen der Interlo-bulararterien und afferenten Arteriolen

Aus den gemessenen Flächen wurde das durchschnittliche Verhältnis der Gefäßwandfläche (Summe aus Media- und Adventitiafläche) zur Lumenfläche berechnet (Abb. 10).
Der Quotient aus Wandfläche und Lumenfläche war für die rechten Interlobulararterien und afferenten Arteriolen signifikant größer als für die linken (rechts 12,0; links 9,0). Bei den drei Gruppen war der Quotient für die linken Gefäße nicht deutlich verschieden.
Rechts nahm er bei der Gruppe B einen größeren Wert an als bei Gruppe A, bei Gruppe C dagegen lag der Wert tiefer als bei Gruppe A und B.

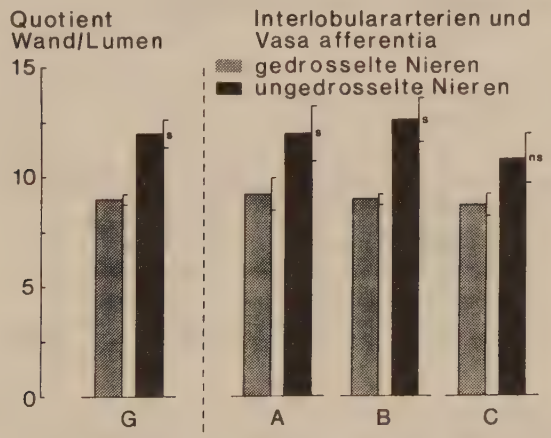

Abb. 10: Quotient aus Wandfläche (Media- und Adventitiafläche) und Lumenfläche der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen

Weiter wurde untersucht, ob eine Korrelation bestand zwischen den durchschnittlichen Flächen der Media der Gefäße der einzelnen Nieren und den jeweils gemessenen Werten für die Lumenfläche. Hierzu wurden die entsprechenden Werte als Koordinaten eines Schaubildes dargestellt und der Graph der linearen Funktion gezeichnet (Abb. 11).
Nach Ausschluß extremer Meßwerte (links 4, rechts 4 Flächenwerte) ergab sich eine positive Korrelation der Flächen.

Der Korrelationskoeffizient r war für die Flächen von linken Nieren 0,81 ($p < 10^{-5}$), für die Flächen von rechten Nieren war r 0,77 ($p < 10^{-5}$). Der Vergleich der Lage und des Verlaufs der Geraden für die linken und rechten Nieren zeigte zwei Unterschiede:
Erstens war bei der Geraden für die rechten Nieren der y-Achsenabschnitt größer, d.h. die einzelnen Flächen waren rechts absolut gesehen größer; zweitens verlief die Gerade für rechts steiler.

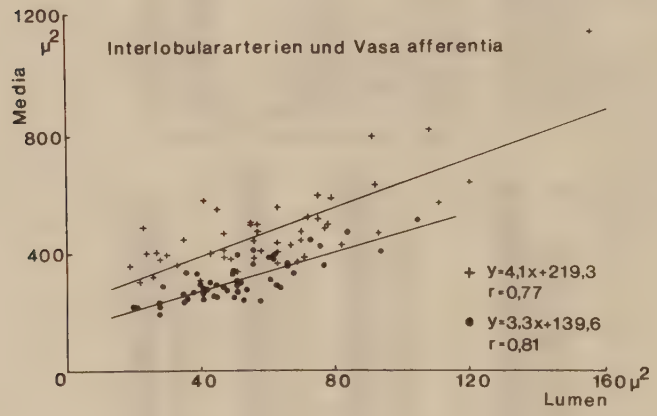

Abb. 11: Mediafläche als Funktion der Lumenfläche (Interlobulararterien und afferente Arteriolen)
●: Drosselnieren (linke Nieren)
+: Hochdrucknieren (rechte Nieren)

Durch eine weitere Korrelationsanalyse wurde die Beziehung zwischen der Adventitiafläche und der innerhalb der Adventitia liegenden Gefäßquerschnittsfläche (Summe aus Lumen- und Mediafläche) untersucht.
Für die linken Nieren betrug der Korrelationskoeffizient r der linearen Funktion 0,89 ($p < 10^{-5}$), für die rechten Nieren war r = 0,85 ($p < 10^{-5}$). Links und rechts waren jeweils 5 Wertepaare ausgeschlossen worden.

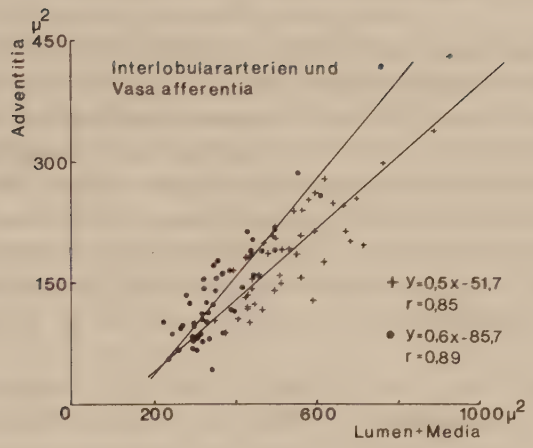

Abb. 12: Adventitiafläche als Funktion der Summe von Lumen- und Mediafläche (Interlobulararterien und afferente Arteriolen)
●: Drosselnieren (linke Nieren)
+: Hochdrucknieren (rechte Nieren)

3. Arcuataarterien (Abb. 13 - 18)

3.1. Übersicht über das Ausmaß der Veränderungen

Wie bei den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen untersuchten wir die Arcuataarterien auf das Vorkommen von Veränderungen in den linken und rechten Nierenschnitten. Wir achteten wiederum auf das Vorkommen einer Insudation von Intima und Media und einer Fibrose von Intima und Adventitia. Wiederum waren in allen Präparaten von rechten Nieren Arcuataarterien mit diesen Veränderungen vorhanden, doch schienen die Arcuataarterien insgesamt weniger verändert als die Interlobulararterien und afferenten Arteriolen.
Bei den Gefäßen der linken Nieren waren die Veränderungen selten. In 17 Präparaten, das sind 30 % der untersuchten Präparate von linken Nieren, waren alle Arcuataarterien unverändert.

3.2. Flächenmessungen

Entsprechend dem Vorgehen bei den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen wurden die Flächen des Lumens, der Media und der Adventitia der Arcuataarterien der rechten und linken Nieren verglichen, und es wurde untersucht, ob Unterschiede in den Flächenwerten bei den Gruppen A, B und C bestanden.
Signifikant größer als links war rechts sowohl die Lumenfläche (links 697,6 μ^2; rechts 1165,3 μ^2; Abb. 13) als auch die Mediafläche (links 2472,2 μ^2; rechts 4629,4 μ^2; Abb. 14) und die Adventitiafläche (links 793,1 μ^2; rechts 2149,7 μ^2; Abb. 15).
Die Flächenwerte der linken Arcuataarterien unterschieden sich bei den Gruppen A, B und C nicht wesentlich. Außer bei der Adventitiafläche war die Tendenz zur Vergrößerung der Flächen mit steigenden Blutdruckwerten zu beobachten (Abb. 13 - 15).

Bei den rechten Nieren ergaben sich für die einzelnen Gruppen unterschiedliche Flächenwerte.
Die etwa gleiche Lumenfläche bei den Gruppen B und C war deutlich größer als bei der Gruppe A.
Die Flächen von Media und Adventitia waren bei Gruppe C sowohl gegenüber Gruppe A als auch B vergrößert. Der Unterschied zwischen der Mediafläche der Gruppen A und C war statistisch signifikant.
Im Vergleich zu den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen war bei den Arcuataarterien die Streuung der Flächenwerte um den Mittelpunkt größer. Dies war vor allem bei den Werten der Gruppe C deutlich.

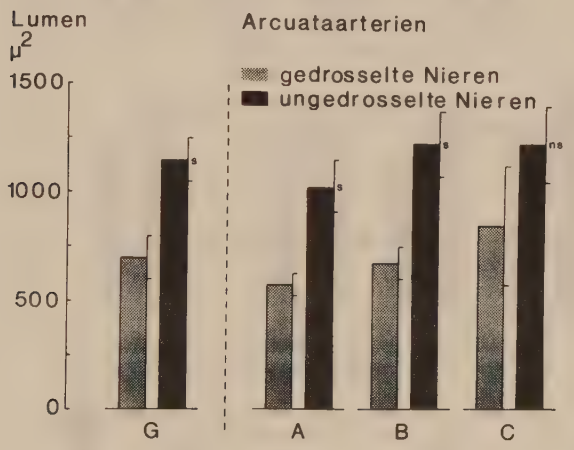

Abb. 13: Durchschnittliche Lumenflächen der Arcuataarterien

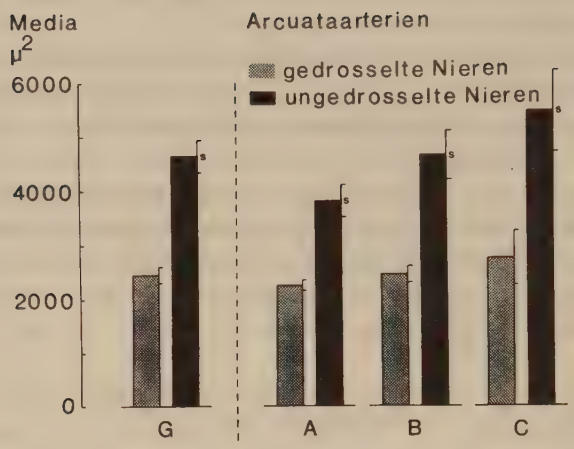

Abb. 14: Durchschnittliche Mediaflächen der Arcuataarterien

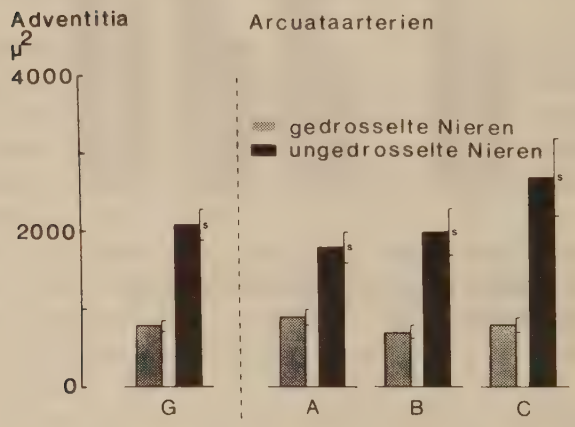

Abb. 15: Durchschnittliche Adventitiaflächen der Arcuataarterien

Der Quotient aus Gefäßwandfläche und Lumenfläche (Abb. 16) lag bei den rechten Arcuataarterien im Durchschnitt signifikant über dem Quotienten bei den linken Arcuataarterien (rechts 6,6; links 5,3).
Bei den Quotienten für die einzelnen Tiergruppen wichen die Werte der linken Gefäße nur gering vom Mittelwert der linken Gefäße des Gesamtkollektivs ab.
Rechts war der Betrag des Quotienten bei Gruppe C deutlich größer als bei den Gruppen A und B, bei denen die Werte wiederum kaum vom Mittelwert des Kollektivs verschieden waren.

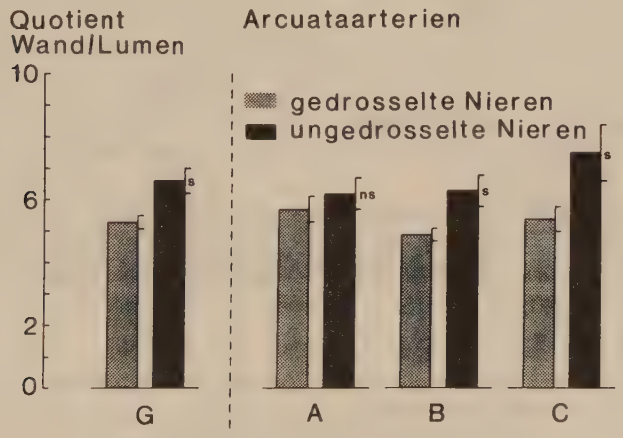

Abb. 16: Quotient aus Wandfläche (Media- und Adventitiafläche) und Lumenfläche der Arcuataarterien

Entsprechend dem Vorgehen bei den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen wurden auch für die Arcuataarterien Korrelationsanalysen durchgeführt. Für die Beziehung zwischen entsprechenden mittleren Flächen von Media und Lumen bei den linken Nieren war der Korrelationskoeffizient r der linearen Funktion $r = 0{,}75$ ($p < 10^{-5}$), bei den rechten Nieren war für die entsprechende Relation $r = 0{,}67$ ($p < 10^{-5}$). Links waren 6 Meßwerte, rechts 1 Meßwert ausgeschlossen worden (Abb. 17).

Bei der Darstellung der Adventitiafläche als Funktion der Summe aus Media- und Lumenfläche ergab sich für die linken Nieren der lineare Korrelationskoeffizient r = 0,5 ($p < 10^{-3}$), für die rechten Nieren r = 0,94 ($p < 10^{-5}$). Links waren 4 Meßwerte, rechts 3 Meßwerte ausgeschlossen worden (Abb. 18).

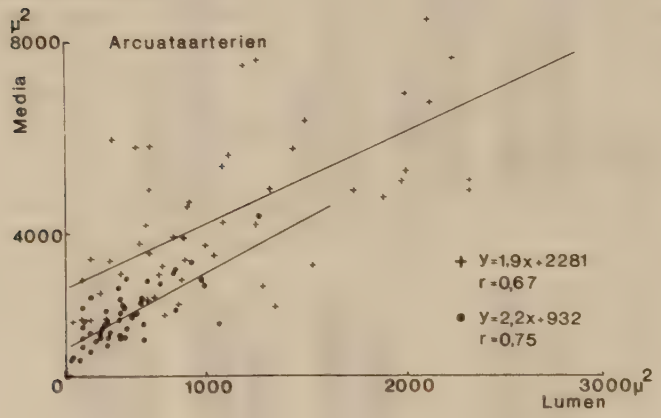

Abb. 17: Mediafläche als Funktion der Lumenfläche (Arcuataarterien)
●: Drosselnieren (linke Nieren)
+: Hochdrucknieren (rechte Nieren)

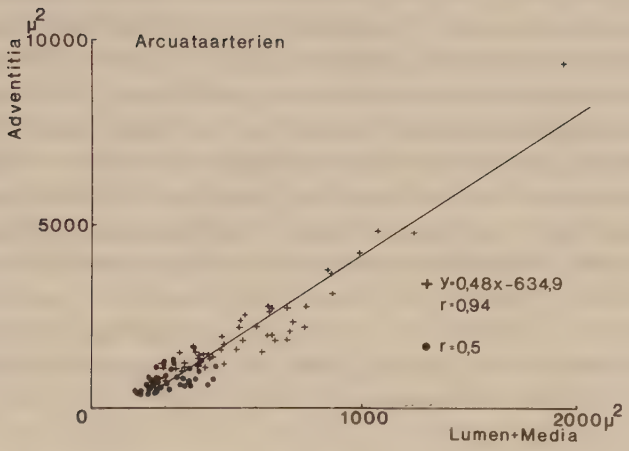

Abb. 18: Adventitiafläche als Funktion der Summe von Lumen- und Mediafläche (Arcuataarterien)
●: Drosselnieren (linke Nieren)
+: Hochdrucknieren (rechte Nieren)

4. Juxtaglomerulärer Granulationsindex (Abb. 19)

Die Granulation der epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates war bei den Drosselnieren stärker als bei den Hochdrucknieren. Der durchschnittliche juxtaglomeruläre Granulationsindex (JGI) betrug links 12,2, rechts war er mit einem Wert von 4,6 signifikant niedriger.
Bei den Gruppen A, B und C fiel der deutliche Unterschied des JGI bei den linken Nieren auf. Mit steigendem Blutdruckmittelwert in der Phase der Goldblatt-II-Hypertonie wurde der Wert des JGI niedriger. Der Index der linken Nieren lag bei Gruppe A signifikant über dem Index bei Gruppe C.
Zwar waren die Unterschiede bei den Indices der rechten Nieren nicht so ausgeprägt, doch sah man auch hier eine Abnahme der Werte von Gruppe A bis C.

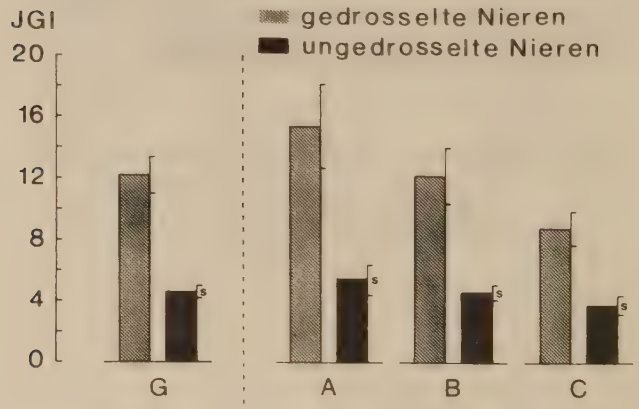

Abb. 19: Juxtaglomerulärer Granulationsindex

5. Glomerula und Tubuli (Abb. 20 - 22)

In Präparaten von rechten Nieren wurden durchschnittlich 204 Glomerula gezählt, in Präparaten von linken Nieren waren es durchschnittlich 217 Glomerula.
Der mittlere Index für den Schädigungsgrad der Glomerula (glomerular lesion index, GLI) betrug für die linken Nieren 17,3. Mit einem Wert des GLI von 76,1 waren die Glomerula der rechten Nieren in eindeutig stärkerem Maße alteriert (Abb. 20).
Die am häufigsten beobachtete glomeruläre Veränderung war die Hyalinisierung. Eine Fibrose von Glomerula sowie die Ablagerung fibrinoider Substanzen in Glomerula waren seltener zu beobachten.
Bei den Veränderungen von Glomerula in linken Nieren handelte es sich ausschließlich um Hyalinisierungen.
Bei den Gruppen A, B, C ergaben sich für die linken Nieren nahezu identische Werte des GLI.
Der GLI der rechten Nieren schwankte bei den drei Gruppen ebenfalls nur unwesentlich um den Mittelwert der Gesamtauswertung. Gruppe A und C zeigten fast gleiche Werte des GLI.

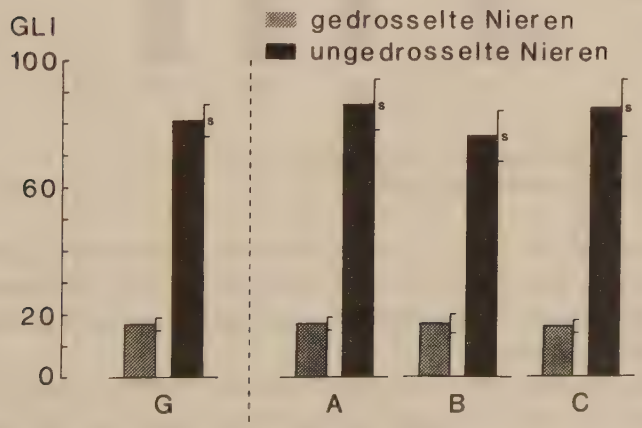

Abb. 20: GLI als Maß für die glomerulären Veränderungen

Auch die Maßzahl für die veränderte Basalmembran der Tubuli, die das Ausmaß der tubulären Schäden anzeigt, war für die rechten Nieren signifikant erhöht gegenüber den linken Nieren (Abb. 21). Rechts betrug die Maßzahl 58,5, links 11,9. Für die linken Nieren, bei denen das Ausmaß der Tubulusschäden keine große Streubreite zwischen den einzelnen Präparaten aufwies, wurde die Maßzahl durch Auswertung von 10 zufällig ausgewählten Präparaten ermittelt.
Bei den Gruppen A und B war der Grad der tubulären Veränderungen bei den rechten Nieren kaum verschieden.
Am höchsten lag die Maßzahl bei Gruppe C, gegenüber Gruppe B war sie signifikant erhöht.

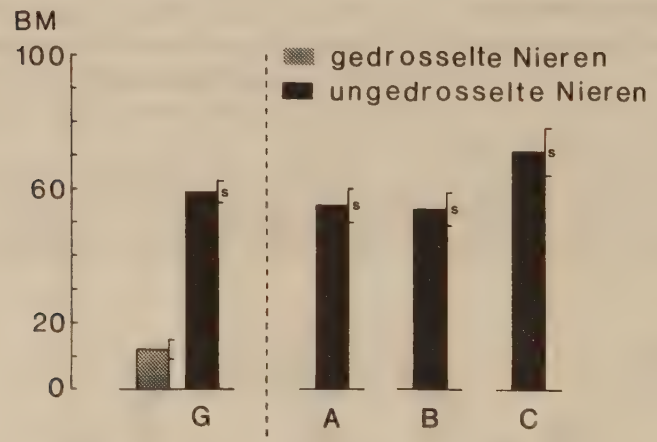

Abb. 21: Maßzahlen für veränderte tubuläre Basalmembranen (BM)

Da Glomerula und Tubuli eine funktionelle Einheit bilden, untersuchten wir, ob eine Abhängigkeit bestand zwischen den Veränderungen der Glomerula und denen des nachgeschalteten Tubulussystems.
Die Maßzahlen für die tubulären Schäden wurden gegen die Werte des GLI aufgetragen, und es ergab sich für die lineare Funktion ein Korrelationskoeffizient $r = 0{,}81$ ($p < 10^{-5}$; Abb. 22).

Demnach entsprach das Ausmaß der Tubulusschäden weitgehend dem Schädigungsgrad der Glomerula.

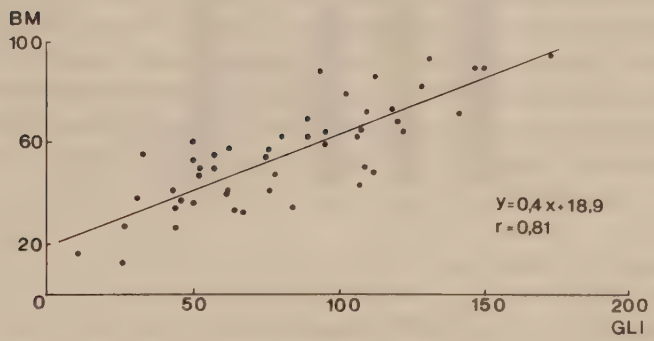

Abb. 22: Veränderungen der tubulären Basalmembran (BM) als Funktion der glomerulären Veränderungen (GLI)

6. Interstitium, Epithelien, Lumina (Abb. 23 - 25)

Von den gedrosselten Nieren wurden 10 zufällig ausgewählte Präparate ausgewertet, und es wurde ein Mittelwert bestimmt für das relative Volumen des Niereninterstitiums (10,3 Vol %), der Epithelien (66,9 Vol %) und der Lumina (22,8 Vol %). Bei den 54 rechten Nieren lag das relative Volumen des Interstitiums (16,1 Vol %) signifikant über, das relative Volumen der Epithelien (61,0 Vol %) signifikant unter den Werten bei den linken Nieren. Links und rechts kaum verschieden war das relative Volumen der Lumina (links 22,8 Vol %; rechts 23,0 Vol %). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 23 dargestellt.

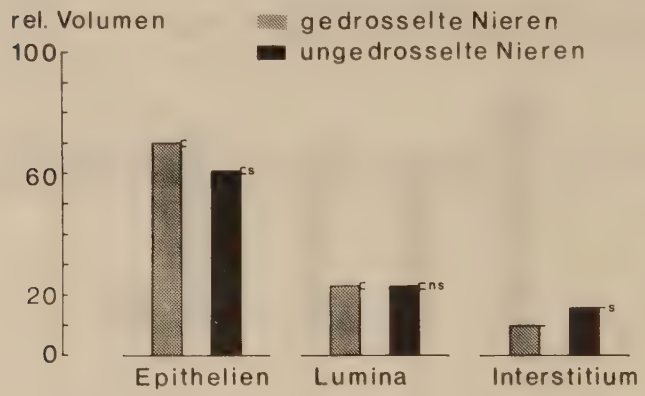

Abb. 23: Relatives Volumen (Vol %) der Epithelien, Lumina und des Interstitiums (Gesamtauswertung)

Für die drei Blutdruckgruppen wurde das durchschnittliche Volumen des Interstitiums errechnet (Abb. 24). Gruppe C zeigte das größte mittlere Interstitiumvolumen (16,9 Vol %), doch war der Unterschied gegenüber den Werten bei der Gruppe A (15,8 Vol %) und bei der Gruppe B (15,8 Vol %) nicht signifikant.

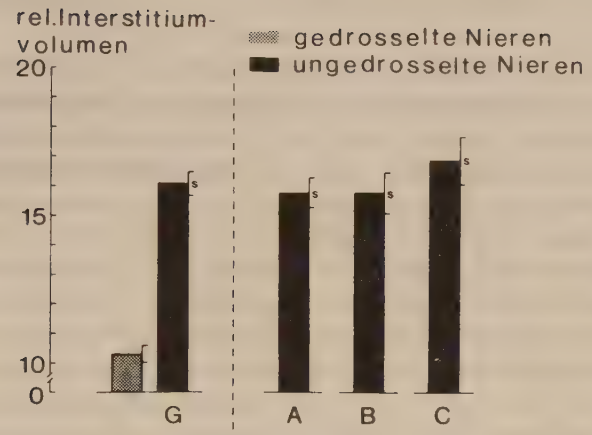

Abb. 24: Relatives Volumen (Vol %) des Niereninterstitiums

Der Versuch, die Serum-Kreatinin-Werte der Versuchstiere mit den jeweiligen Volumina des Interstitiums zu korrelieren, ergab für die lineare Funktion einen Korrelationskoeffizienten $r = 0,4$ ($p < 10^{-3}$); für die parabolische Funktion war $r = 0,41$ ($p < 10^{-3}$) (Abb. 25).

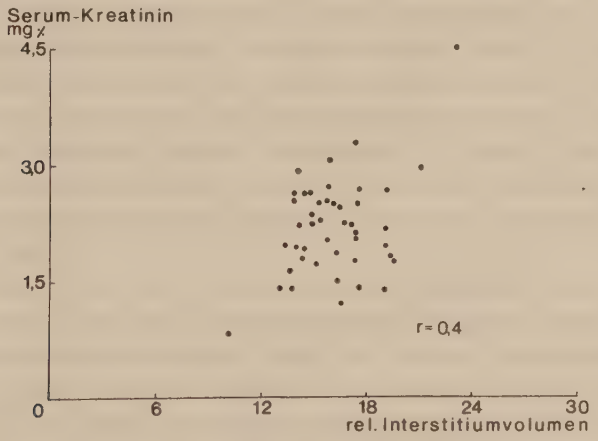

Abb. 25: Serum-Kreatinin (mg %) als Funktion des relativen Interstitiumvolumens (Vol %)

7. Weitere Korrelationsanalysen

Außer den oben dargestellten Korrelationsanalysen untersuchten wir die Korrelationen zwischen den Gefäßflächenveränderungen, dem JGI, GLI, den Tubulusschäden und dem Interstitiumvolumen. Bei diesen Untersuchungen war der Betrag des Korrelationskoeffizienten r stets kleiner als 0,5.

D. DISKUSSION

I. Verlauf der experimentellen renalen Hypertonie

1. Erste Versuchsphase

In zahlreichen Experimenten anderer Arbeitsgruppen (Wilson und Byrom 1939, 1941; Floyer 1951, 1954; Schaechtelin et al. 1963; Gross et al. 1965) wurde durch einseitige Drosselung einer Nierenarterie unter Erhaltung der kontralateralen Niere eine experimentelle arterielle Hypertonie vom Goldblatt-Typ II erzeugt.
Entsprechend diesen früheren Erfahrungen entwickelte sich auch im hier vorliegenden Tierversuch bei etwa 90 % der Versuchstiere eine permanente arterielle Hypertonie.
Bei den meisten der hypertonen Tiere erreichte der systolische Blutdruck am Ende des 4. Versuchsmonats den Maximalwert (Abb. 2), und der mittlere systolische Blutdruck aller Tiere war zu diesem Zeitpunkt am höchsten (Abb. 3).
Das leichte Absinken des mittleren systolischen Blutdruckes aller jeweils noch lebenden Tiere ist teilweise darauf zurückzuführen, daß es vor allem die Tiere mit den höchsten Blutdruckwerten waren, die während des Versuchs starben.
Vergleicht man dazu den Verlauf des Blutdruckes bei den Gruppen A, B und C - die Gruppen umfassen diejenigen Tiere, die den gesamten Versuch überlebten -, so erfolgte hier nach dem Erreichen des Maximums ebenfalls ein Blutdruckabfall, doch danach bestand keine fallende Tendenz mehr (Abb. 5).
Die Tiere, die den Versuch nicht überlebten, starben während oder nach dem 4. Versuchsmonat, dem Zeitpunkt der höchsten Blutdruckwerte (Abb. 1), infolge cerebraler Blutungen oder Linksherzversagens. Somit scheint für das Auftreten der tödlichen Komplikationen weniger die Dauer der Hypertonie als vor allem die Höhe des Blutdruckes ausschlaggebend gewesen zu sein.

2. Zweite Versuchsphase

Zwei Wochen nach Entnahme der Drosselnieren war der mittlere systolische Blutdruck des Gesamtkollektivs (Abb. 3) wie auch der Gruppen A, B und C (Abb. 5) signifikant erniedrigt gegenüber dem letzten Blutdruckwert der ersten Versuchsphase.
Da sich der systolische Blutdruck bei Ratten nach unilateraler Nephrektomie normalerweise nicht wesentlich ändert (Meyer et al. 1969), ist der Blutdruckabfall im vorliegenden Versuch auf die Entfernung der blutdruckwirksamen Drosselniere zurückzuführen.
Im weiteren Versuchsablauf stieg der mittlere systolische Blutdruck wieder an (Abb. 3), und 6 Wochen nach der Nierenentnahme bestand bei 38,5 % der Tiere eine post-Goldblatt-Hypertonie.
Bei der Tiergruppe C erfolgte der Blutdruckanstieg schneller und auf höhere Werte als bei den Gruppen A und B (Abb. 5). Eine post-Goldblatt-Hypertonie scheint also um so eher aufzutreten und um so stärker ausgeprägt zu sein, je schwerer die Hypertonie während der ersten Versuchsphase gewesen war.
Ähnliche Ergebnisse nach Entnahme einer blutdruckwirksamen Niere berichteten Friedmann et al. (1941), Wilson und Byrom (1941) und Floyer (1951).
Aus den Versuchen von Wilson und Byrom (1941) ist auch bekannt, daß die post-Goldblatt-Hypertonie bestehen bleibt bzw. der Blutdruck noch weiter ansteigt, wenn die Versuchstiere nach der Nierenentnahme längere Zeit am Leben bleiben als im vorliegenden Versuch.
Zur Pathogenese der post-Goldblatt-Hypertonie siehe Abschnitt D. III.

II. Morphologische Befunde

1. Arcuataarterien, Interlobulararterien und afferente Arteriolen

1.1. Pathogenese der Gefäßveränderungen

Seit Richard Bright im Jahre 1836 das gleichzeitige Vorkommen von Linksherzhypertrophie - dem Zeichen eines chronisch erhöhten Blutdruckes - und Schrumpfnieren beschrieb, ist bekannt, daß ein Zusammenhang besteht zwischen arterieller Hypertonie und Nierenveränderungen. Heute steht außer Zweifel, daß Veränderungen in den Nieren sowohl Ursache als auch Folge einer arteriellen Hypertonie sein können.
Dies trifft auch für die fibrinoiden Gefäßwandnekrosen zu, die die maligne Nephrosklerose charakterisieren, und man unterscheidet dementsprechend jetzt zwei Formen dieser Erkrankung mit unterschiedlicher Pathogenese (Bohle et al. 1973, 1976):

1. Die primäre maligne Nephrosklerose, bei der die histologischen Veränderungen primär entstehen und eine Hypertonie oft erst im Endstadium auftritt.
2. Die sekundäre maligne Nephrosklerose, die sich im Verlaufe einer arteriellen Hypertonie unterschiedlicher Genese entwickeln kann.

In den Hochdrucknieren der Versuchstiere zeigten sich bei der morphologischen Untersuchung alle Grade von Gefäßschäden, von diskreten Plasmainsudationen in die Gefäßwand bis hin zu den nekrotisierenden Veränderungen, die für die maligne Nephrosklerose typisch sind. In den Drosselnieren dagegen waren alle Veränderungen geringer ausgeprägt, Gefäßwandnekrosen fehlten überhaupt.
Dieser Befund legt nahe, den erhöhten arteriellen Blutdruck als die eigentliche, direkt wirksame Ursache der morphologischen Veränderungen in den Hochdrucknieren anzusehen.

Denn die Drosselnieren unterscheiden sich primär nur dadurch von den Hochdrucknieren, daß sie durch die Drosselung vor den Auswirkungen des erhöhten arteriellen Systemblutdruckes "geschützt" sind (Wilson und Byrom 1939). Alle anderen äußeren Umstände, wie etwa ein zirkulierendes Toxin oder eine humorale Pressorsubstanz, können nicht die erste Ursache der sekundären malignen Nephrosklerose der Hochdrucknieren sein, da ihnen beide Nieren ausgesetzt sind. Es konnte gezeigt werden, daß unter akuten Bedingungen nekrotisierende Gefäßveränderungen allein auf die mechanische Wirkung des erhöhten intravasalen Druckes zurückgeführt werden können (Byrom 1954; Helmchen und Schöll 1971).

Schwieriger ist es, unter chronischen Bedingungen die Wirkung des erhöhten Blutdruckes von der Einwirkung zusätzlicher renaler und extrarenaler Faktoren abzugrenzen. Häufig wurde die Ansicht vertreten, eine sekundäre maligne Nephrosklerose trete nur bei Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems auf, da Renin oder Angiotensin II einen direkten "vaskulotoxischen" Effekt hätten (Kincaid-Smith et al. 1972; Laragh et al. 1972; Chusilp et al. 1976). Im vorliegenden Versuch dagegen bestand keine eindeutige Beziehung zwischen der Höhe des juxtaglomerulären Granulationsindex, der die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems widerspiegelt,und dem Ausmaß der Gefäßveränderungen. Thiel et al. (1972) und Goldby (1976) zeigten, daß bei einer steroidinduzierten Hypertonie Gefäßschäden trotz Suppression der Reninproduktion auftreten.
Bei renopriver Hypertonie treten in der Peripherie ebenfalls typische nekrotisierende Gefäßveränderungen auf (Muirhead et al. 1951), und somit ist auch die Notwendigkeit etwaiger anderer renaler Faktoren ausgeschlossen.
Da bis heute kein extrarenaler Faktor bekannt ist, der bei jeder Hochdruckform aktiviert ist, ist schließlich nur noch denkbar, daß jeweils unterschiedliche extrarenale Zusatzfaktoren obligat an der Pathogenese der morphologischen Veränderungen beteiligt sind.

Beilin und Goldby (1977) sahen den erhöhten arteriellen Blutdruck als alleinwirkendes pathogenetisches Moment an, während Möhring (1977) postulierte, daß daneben humorale Pressorsubstanzen wie Angiotensin II, Vasopressin, Noradrenalin, Histamin und Serotonin eine wichtige Rolle spielen.

Durch die histologische Untersuchung hochdruckgeschädigter Nieren kann die Frage, ob oder welche Zusatzfaktoren pathogenetisch wirksam waren, nicht beantwortet werden, da die Läsionen keinerlei spezifischen Charakter haben.
Nicht unterstützt werden kann die Ansicht, daß allein die Höhe des arteriellen Blutdruckes das Ausmaß der Gefäßveränderungen bestimmt. Im vorliegenden Versuch standen diese beiden Größen nicht in einer eindeutigen Beziehung zueinander.
Falls die Veränderungen nur auf die mechanische Wirkung des intravasalen Druckes zurückzuführen sind, müssen somit neben der Blutdruckhöhe weitere Größen berücksichtigt werden. Zu nennen sind hier die Schnelligkeit des Blutdruckanstiegs, die Dauer der Hypertonie sowie die unterschiedliche Resistenz der Gefäße gegenüber der Druckeinwirkung.

1.2. Lumenfläche

In den Hochdrucknieren waren die durchschnittlichen Lumenflächen der Arcuataarterien wie auch der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen überraschenderweise signifikant größer als die entsprechenden Flächen der Gefäße in den Drosselnieren (Abb. 7, 13).
Dieser Befund kann zumindest teilweise so interpretiert werden, daß bei den Gefäßen der Drosselnieren in der Zeitspanne zwischen der Nierenentnahme und der Fixierung die physiologische supravitale Konstriktion erfolgte, während sie bei den Gefäßen der Hochdrucknieren ausblieb.
Bei hypertensiv geschädigten Gefäßen ist der Kollagengehalt in allen Wandschichten erhöht. Dies könnte die Einschrän-

kung des supravitalen und wahrscheinlich auch des intravitalen Konstriktionsvermögens erklären.
Ein Vergleich der Lumen- und Adventitiaflächen der Gefäße der Hochdrucknieren bei den Tiergruppen A, B und C zeigt, daß bei größerer Adventitiafläche, das heißt bei ausgeprägterer adventitieller Fibrose, die Lumina weiter waren (Abb. 7, 9, 13, 15).

Es ist ein generelles Problem bei der qualitativen und quantitativen Beurteilung von Gefäßlumina, vom Zustandsbild im immersionsfixierten Gewebe auf den Zustand in vivo zu schließen. So ist auch die Frage, ob die Gefäße der Hochdrucknieren in vivo tatsächlich weitere Lumina besaßen, aufgrund der durchgeführten Messungen der Lumenflächen nicht zu beantworten.

Entscheidende Kenntnisse über die Lumenweite von Gefäßen in vivo sind zu erwarten von der systematischen Anwendung anderer Fixierungsmethoden, wie zum Beispiel der druckangepaßten Perfusionsfixierung oder des Gefrierstoppverfahrens, wobei der Fixiervorgang abgekürzt und der in vivo Zustand der Gewebe weitgehend erhalten bleiben kann.

1.3. Intima

Da auch bei den Gefäßen der ungeklammerten Nieren die Intima häufig nur aus einer einschichtigen Zellage bestand, war es nicht sinnvoll, eine mittlere "Intimafläche" zu berechnen. Die Verdickung der Intima, die bei einzelnen Arcuataarterien, Interlobulararterien und afferenten Arteriolen bestand, war morphologisch nicht einheitlich.
Folgende Zustände konnten unterschieden werden:

a) Die Intima war durch eine Insudation verbreitert, die innerste Gefäßschicht erschien ödematös durchtränkt von PAS-positivem Material.
b) Innerhalb der Lamina elastica interna war eine Muskelzellschicht vorhanden.

c) Es bestand eine Intimafibrose.

Das Auftreten einer Muskelzellschicht innerhalb der Lamina elastica interna führten Lapp und Bohl (1975) darauf zurück, daß im Rahmen einer adaptiven Mediahypertrophie glatte Muskelzellen der Media durch die Fenestrierungen der Lamina elastica interna in die Intima wandern und sich dort zu mehrschichtigen Muskelzellagen formieren. Hollander (1976) dagegen vermutete, daß auch die Endothelzellen multifunktionelle Zellen sind, die zur Proteinsynthese befähigt sind und sich im Verlaufe einer arteriellen Hypertonie zu glatten "Intimamuskelzellen" transformieren können.
Eine Intimafibrose kann Zeichen der abgelaufenen Organisation fibrinoider Nekrosen der Intima und der Media sein. Diese Intimaveränderung wurde auch als "produktive Endarteriitis" oder "onion-peel" Veränderung (Fahr 1919) und als "hyperplastische Arteriolarsklerose" (Wiener et al. 1965) beschrieben.

1.4. Media

In den Hochdrucknieren war die durchschnittliche Mediafläche sowohl der Arcuataarterien als auch der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen signifikant größer als in den Drosselnieren (Abb. 8, 14).
Die für die Gefäße der Drosselnieren ermittelten Werte können als Kontrollwerte, als Werte von Gefäßen, die unter normalem Perfusionsdruck standen, betrachtet werden. Denn bei der Goldblatt-Hypertonie ist der Blutdruck im poststenotischen Abschnitt der Drosselniere nur kurzfristig erniedrigt, um dann - parallel zur Erhöhung des Systemblutdruckes - rasch wieder auf annähernd normale Werte anzusteigen (Kramer et al. 1972).
Somit beruht der Unterschied der gemessenen Mediaflächen auf einer Verbreiterung der Media im Vergleich zum Ausgangszustand bei den Gefäßen der Hochdrucknieren.

Diese Zunahme der Mediaflächen ist Ausdruck einer adaptiven bzw. kompensatorischen Reaktion. Ein erhöhter arterieller Blutdruck "belastet" in erster Linie die Widerstandsgefäße, die kleinen Arterien und die Arteriolen. Auf eine Blutdruckerhöhung reagieren diese Gefäße mit myogener Vasokonstriktion und halten dadurch den Blutzufluß zu den Geweben annähernd konstant (Byrom 1969). Eine solche Arbeitsmehrbelastung führt zur Hypertrophie und Hyperplasie der multifunktionellen glatten Muskelzellen der Media und somit zur Verbreiterung dieses Gefäßabschnittes.

Bei den Arcuataarterien der Hochdrucknieren war die Mediaverbreiterung im Vergleich mit den Gefäßen der Drosselnieren relativ stärker als bei den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen. Möglicherweise wurde der hohe arterielle Blutdruck also durch den Widerstand der Arcuataarterien gedämpft, so daß die Belastung der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen geringer war. Dies könnte auch erklären, daß nur bei den Arcuataarterien eine Beziehung bestand zwischen der Höhe des systolischen Blutdruckes in der ersten Versuchsphase und der Größe der Mediafläche: bei den Tieren mit den höchsten Blutdruckwerten (Gruppe C) war die Mediafläche der Arcuataarterien im Durchschnitt signifikant größer als bei den Tieren mit den niedrigsten Blutdruckwerten (Gruppe A). Dagegen waren die mittleren Mediaflächen der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen nicht signifikant verschieden.

1.5. Adventitia

Bei den Gefäßen der Drosselnieren war es schwierig, die Adventitia, deren Bindegewebsfasern keine dichte Schicht bildeten, gegen das umgebende Gewebe abzugrenzen. Die Flächen wurden wahrscheinlich zu groß bestimmt.
Dagegen war es gut möglich, bei den Gefäßen der Hochdrucknieren die kompakt erscheinende Adventitia zu definieren.

Die durchschnittlichen Adventitiaflächen der Gefäße der Hochdrucknieren waren signifikant größer als die entsprechenden Adventitiaflächen der Gefäße der Drosselnieren (Abb. 9, 15).
Wie die Mediaflächen waren auch die Adventitiaflächen der Arcuataarterien relativ stärker vergrößert als die Adventitiaflächen der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen.
Sowohl bei den Arcuataarterien als auch bei den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen entsprach die Vergrößerung der Adventitiaflächen bei den Tiergruppen A, B und C jeweils etwa der Vergrößerung der Mediaflächen (Abb. 8, 9, 14, 15). Bei der Tiergruppe C, die die Tiere mit den höchsten Blutdruckwerten umfaßt, waren die Adventitiaflächen am größten. Es scheint also ein Zusammenhang zu bestehen zwischen der Schwere der Hypertonie und dem Ausmaß der adventitiellen Fibrose.

Über hypertensiv bedingte Veränderungen der Adventitia finden sich in der Literatur nur wenige und knappe Angaben: Byrom und Dodson (1948) sowie Byrom (1969) beobachteten, daß Gefäßwandnekrosen eine entzündliche Reaktion der äußersten Gefäßschicht auslösten.
In den Gefäßen der Hochdrucknieren waren nur selten Entzündungszellen in der Adventitia zu sehen. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß in der zweiten Versuchsphase nur wenige frische Veränderungen infolge Dekompensation der Gefäßwände auftraten, da der durchschnittliche Blutdruck relativ niedrig lag.
Giese (1966), Koletsky und Rivera-Velez (1968), Goldby und Beilin (1973) sowie Lapp und Bohl (1975) deuteten die paravaskuläre Fibrose als das Endstadium der Organisation von Wandnekrosen.
Diese Interpretation genügt jedoch nicht, um alle oben genannten Befunde zu verständlichen. Erklären kann sie, daß bei der Tiergruppe C die Adventitiaflächen am größten waren. Denn bei den Tieren dieser Gruppe waren Gefäßwand-

nekrosen und damit sekundäre Reaktionen der Adventitia sicher häufiger als bei den Tieren, deren Blutdruck in der ersten Phase niedriger war.
Riede und Staubesand (1979) fanden, daß bei renalem Hochdruck die Volumendichte der Fibrocyten in der Adventitia der Hodenarterien von Ratten zunimmt. Bei den Gefäßen der Hochdrucknieren im vorliegenden Versuch entsprach die Verbreiterung der Adventitia jeweils etwa der Mediaverbreiterung.
Veränderungen der Adventitia bei arterieller Hypertonie könnten also auch Ausdruck der Adaptation der Gefäßwand an den erhöhten Innendruck sein.

1.6. Verhältnis der Gefäßwandfläche zur Lumenfläche

Der Quotient aus der Gefäßwandfläche (Summe von Media- und Adventitiafläche) war bei den Gefäßen der Hochdrucknieren signifikant größer als bei den entsprechenden Gefäßen der Drosselnieren (Abb. 10, 16).
Da die Flächen der Gefäßlumina bei den Hochdrucknieren größer waren als bei den Drosselnieren, beruhte die Vergrößerung des Quotienten ausschließlich auf der Vergrößerung der Media- und Adventitiaflächen bei den Gefäßen der Hochdrucknieren.
Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Moritz und Oldt (1937): sie berechneten bei hypertensiv geschädigten Gefäßen den Quotienten aus der Dicke der Gefäßwand und dem Lumendurchmesser und fanden, daß eine Vergrößerung des Quotienten eher auf einer Zunahme der Wanddicke als auf einer Abnahme des Lumendurchmessers beruhe.

Die Media- und Adventitiaflächen sowohl der Arcuataarterien als auch der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen der Hochdrucknieren waren bei der Tiergruppe C größer als bei den Gruppen A und B. Der Quotient aus der Gefäßwandfläche und der Lumenfläche war bei der Gruppe C für die

Arcuataarterien größer, für die Interlobulararterien und afferenten Arteriolen jedoch kleiner als bei den Gruppen A und B. Somit war bei den Arcuataarterien der Nieren, die den höchsten Blutdruckwerten ausgesetzt waren, die Zunahme der Wandfläche größer als die Zunahme der Lumenfläche, die als Einschränkung des supravitalen Konstriktionsvermögens gedeutet wurde. Bei den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen derselben Nieren muß dementsprechend die Zunahme der Lumenflächen überwogen haben.

1.7. Beziehung zwischen Media- und Lumenflächen

Trägt man die bei einzelnen Versuchstieren gemessenen durchschnittlichen Flächen der Gefäßmedia gegen die entsprechenden Lumenflächen auf, so ergibt dies unter folgenden Bedingungen eine lineare Funktion mit hoher positiver Korrelation:

1. Die untersuchten Gefäße waren bei allen Versuchstieren einheitlich gebaut, d.h. bei den einzelnen Gefäßen war die Muskulatur in Relation zur Lumenfläche vergleichbar stark entwickelt.
2. Die Gefäße befanden sich in etwa demselben Konstriktionszustand.

Bei den Gefäßen der Drosselnieren waren diese Bedingungen anscheinend erfüllt:
Für die Beziehung zwischen Media- und Lumenflächen der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen der Drosselnieren wurde der Korrelationskoeffizient r = 0,81 errechnet, für dieselbe Beziehung bei den Arcuataarterien der Drosselnieren war r = 0,75 (Abb. 11, 17).

Bei den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen der Hochdrucknieren ergab sich bei dieser Untersuchung der Korrelationskoeffizient r = 0,77 (Abb. 11).
Dies kann erstens bedeuten, daß der Konstriktionszustand

dieser Gefäße im histologischen Präparat derselbe war; unter Berücksichtigung der gemessenen Lumenflächen heißt dies, daß diese Gefäße bei allen Tieren gleichermaßen in ihrem Konstriktionsvermögen eingeschränkt waren.
Eine zweite Schlußfolgerung könnte sein, daß die Zunahme der Mediafläche bei den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen der Hochdrucknieren nicht unkontrolliert und bei den einzelnen Tieren in verschiedenem Ausmaß erfolgt war. Der steilere Verlauf der Geraden für die Gefäße der Hochdrucknieren im Vergleich zur Geraden für die Gefäße der Drosselnieren zeigt, daß die Muskulatur jeweils etwa proportional zur "Ausgangsmasse" zugenommen hatte.
Die Interlobulararterien und afferenten Arteriolen der Hochdrucknieren waren demnach bei allen Versuchstieren nahezu einheitlich gebaut, obwohl die Blutdruckwerte der Tiere sehr unterschiedlich gewesen waren. Weiterhin unterschieden sich die Mittelwerte der Mediaflächen dieser Gefäße bei den Tiergruppen A, B und C nicht signifikant (Abb. 8).
Diese Befunde lassen verschiedene Interpretationen zu: Entweder befand sich die Muskelschicht dieser Gefäße bei allen Tieren im maximal möglichen und deshalb im gleichen Zustand der adaptiven Verbreiterung, oder der arterielle Druck wurde von den vorgeschalteten Arcuataarterien nicht proportional zu seiner Höhe, sondern auf jeweils etwa dieselbe Höhe gedämpft.
Für die letztere Annahme spricht, daß die mittlere Mediafläche der Arcuataarterien der Hochdrucknieren bei der Tiergruppe C signifikant größer war als bei der Tiergruppe A (Abb. 14).
Auch bei den Arcuataarterien der Hochdrucknieren bestand eine positive Korrelation zwischen den Media- und Lumenflächen: Der Korrelationskoeffizient r betrug 0,76 (Abb. 17). Daß der Korrelationskoeffizient für die Arcuataarterien niedriger war als für die Interlobulararterien und afferenten Arteriolen (Abb. 11), kann ein Hinweis darauf sein, daß die adaptive Verbreiterung der Media der Arcuata-

arterien bei den einzelnen Tieren ein unterschiedliches Ausmaß erreicht hatte.

1.8. Beziehung zwischen Adventitiaflächen und der Summe der Media- und Lumenflächen

Es sollte untersucht werden, ob bei den Gefäßen der Hochdrucknieren ein Zusammenhang bestand zwischen der Verbreiterung der Adventitia und der Media.
Trägt man die Adventitiaflächen gegen die jeweiligen Mediaflächen auf, so kann das Ergebnis dadurch beeinflußt werden, daß sich die Gefäße in einem unterschiedlichen Konstriktionszustand befanden. Deshalb wurden die Adventitiaflächen gegen die Flächen des restlichen Gefäßquerschnittes (Summe aus Media- und Lumenflächen) aufgetragen.
Bei den Arcuataarterien der Drosselnieren ergab sich keine hohe positive Korrelation zwischen diesen Flächen ($r = 0,5$; Abb. 18). Dies beruht wahrscheinlich zum Teil auf den oben (siehe D. II. 1.5.) erläuterten Fehlern bei der Abgrenzung der Adventitiaflächen der Drosselnieren.
Trotz des hohen Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der entsprechenden Flächen bei den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen ($r = 0,89$; Abb. 12), muß auch hier eingeräumt werden, daß die Adventitiaflächen dieser Gefäße insgesamt wahrscheinlich als zu groß bestimmt wurden. Auf diese Ergebnisse soll deshalb nicht näher eingegangen werden.
Die Analyse der Korrelation zwischen den Flächen der Adventitia und des restlichen Gefäßquerschnittes bei den Hochdrucknieren ergab für die Interlobulararterien und afferenten Arteriolen den Korrelationskoeffizienten $r = 0,85$ (Abb. 12), für die Arcuataarterien betrug $r = 0,94$ (Abb. 18).
Man kann dieses Ergebnis dahingehend eingrenzen, daß offensichtlich ein Zusammenhang bestand zwischen der Zunahme der Flächen von Adventitia und Media bei den Gefäßen der Hochdrucknieren. Dies kann nochmals ein Hinweis darauf

sein, daß die Adventitia hypertensiv veränderter Gefäße wahrscheinlich nicht nur im Stadium der Dekompensation infolge reparativer Prozesse breiter wird, sondern daß eine Verbreiterung auch als "Mitreaktion" im Rahmen der adaptiven Mediaverbreiterung erfolgt.

2. Glomerula

Die GLI ("glomerular lesion index") -Werte als Maß für die glomerulären Veränderungen waren für die Hochdrucknieren signifikant größer als für die Drosselnieren (Abb. 20). Die häufigste glomeruläre Veränderung in den Hochdrucknieren war eine Hyalinisierung durch Ablagerung von PAS-positivem Material in verdickten Kapillarwänden und in den Kapillarlumina. Diese Veränderung war zum Teil auf ein oder mehrere Glomerulumläppchen beschränkt, meist aber diffus. Im Anfangsstadium der Hyalinisierung konnte eine Mesangiumverbreiterung erkannt werden. Oft allerdings waren die Glomerula so hochgradig verändert, daß sie als homogene glasige Kugeln erschienen.
Häufige Befunde waren eine Verdickung der Bowman'schen Kapsel sowie Synechien zwischen der Kapsel und dem hyalinisierten Schlingenkonvolut.

Die histologischen Veränderungen an den Nierenkörperchen im Rahmen einer hypertensiven Nephropathie wurden häufig als Manifestation einer gleichzeitig bestehenden Glomerulonephritis betrachtet (sogenannte Kombinationsform, Volhard und Fahr 1914). Für die dargestellte experimentelle Goldblatt-II-Hypertonie kann dies nicht zutreffen:
Die stärkere Schädigung der Glomerula der Hochdrucknieren muß auf die Einwirkungen des Hochdruckes zurückgeführt werden.
Bei akuten Blutdruckanstiegen kann es - als Ausdruck der Dekompensation - zu sackförmigen Aneurysmen und zu Schlingenzerreißungen der Glomerulumkapillaren kommen (Byrom 1969). Diese akuten Schäden waren in den untersuchten Präparaten selten. Häufig dagegen waren einzelne Glomerulumläppchen oder ganze Glomerula fibrosiert.
Dieser Befund weist auf reparative Vorgänge, auf die abgelaufene Organisation akuter Schäden hin.
Auf einer kompletten Verödung und Resorption einzelner Glomerula beruht wahrscheinlich, daß in den Hochdrucknieren

die Gesamtzahl der Glomerula durchschnittlich niedriger war als in den linken Nieren.
Meyer et al. (1973) unterteilten die hypertensiven glomerulären Schäden in:

1. direkte, druck-aktive Schäden, die bei direkter Einwirkung des erhöhten Blutdruckes auf die Glomerulumkapillaren entstehen;
2. indirekte, druck-passive Schäden, die auftreten, wenn die präglomerulären Gefäße durch stenosierende Prozesse eingeengt sind.

Da im vorliegenden Versuch die Lumina der präglomerulären Gefäße durchschnittlich nicht eingeengt waren, sind die glomerulären Veränderungen nicht als Folge einer Ischämie zu deuten. Ob die mechanische Wirkung des erhöhten Blutdruckes der einzige pathogenetische Faktor bei der Entstehung der Glomerulumschäden war, kann nicht entschieden werden.

Ein Vergleich der GLI-Werte der Tiergruppen A, B und C zeigt, daß zwischen der Höhe des mittleren Blutdruckes der Tiere und dem Ausmaß der glomerulären Schäden keine eindeutige Beziehung bestand (Abb. 20).
Dies kann Ausdruck dafür sein, daß bei chronischer Hypertonie das Ausmaß der Veränderungen außer von der Dauer der Hypertonie und der durchschnittlichen Blutdruckhöhe auch wesentlich vom Verlauf der Hypertonie bestimmt wird, wobei berücksichtigt werden muß, daß bei monatlicher Blutdruckkontrolle hypertone Krisen der Versuchstiere wahrscheinlich nicht immer erfaßt wurden.
Allerdings bestand auch im akuten Versuch der Entklammerung der Drosselnieren im Goldblatt-I-Modell keine positive Korrelation zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Ausmaß der Glomerulumschäden (Helmchen und Schöll 1971).
Zwischen den GLI-Werten der Hochdrucknieren und der Breite des Niereninterstitiums sowie zwischen den GLI-Werten und der Höhe des Serum-Kreatinins bestand keine hohe positive Korrelation.

Die GLI-Werte der Drosselnieren zeigten, daß auch in diesen weitgehend ungeschädigten Nieren einzelne Glomerula verändert waren (Abb. 20). Es handelte sich dabei ausschließlich um Hyalinisierungen.
Goormaghtigh (1940) deutete glomeruläre Veränderungen, die er in den Drosselnieren von Hunden und Kaninchen beobachtete, als Ischämiefolge.
Wahrscheinlicher ist jedoch, daß - wie es Ljungqvist und Lagergren (1962) bei menschlichen Nieren feststellten - diese geringgradige Hyalinisierung der Glomerula in den Drosselnieren der Versuchstiere Ausdruck eines Alterungsprozesses ist.

3. Tubuli

Die Tubuli in den Hochdrucknieren waren häufiger verändert als in den Drosselnieren.
Bei einigen der veränderten Tubuli war das Lumen eingeengt oder ganz verschlossen, bei anderen war es - besonders im proximalen Anteil - auffallend weit. Oft war das Lumen mit PAS-positivem Material angefüllt.
Die Epithelhöhe und die Form der Epithelzellen variierte; in besonders weiten Tubulusabschnitten war das Epithel meist abgeflacht. "Tropfen" im Cytoplasma der Epithelzellen, die auf eine gesteigerte Reabsorption von intratubulärem Material oder einen verzögerten Abtransport intrazellulären Materials hinweisen, waren nicht zu sehen.
Auf eine Schädigung des Tubulussystems im Rahmen der hypertensiven Nephropathie wiesen schon frühere Arbeitsgruppen hin (Wilson und Byrom 1941; Sommers et al. 1958).
Romen et al. (1977) zeigten durch elektronenmikroskopische Untersuchungen, daß bei Tubulusatrophie die tubuläre Basalmembran verändert ist. Im vorliegenden Versuch war die Basalmembran geschädigter Tubuli oft verbreitert, auffallend geschlängelt und in vielen Fällen aufgesplittert. Aus diesen Veränderungen wurde eine Maßzahl für das Ausmaß der Tubulusschäden ermittelt. Für die Hochdrucknieren war die Maßzahl signifikant größer als für die Drosselnieren, am größten war sie für die Hochdrucknieren der Tiergruppe C (Abb. 21).
Es bestand eine eindeutige positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Schädigung der Glomerula und den tubulären Veränderungen in den Hochdrucknieren: die Analyse der Beziehung zwischen den GLI-Werten und den Maßzahlen für die tubulären Veränderungen ergab den Korrelationskoeffizienten r = 0,81 (Abb. 22).
Es bleibt offen, ob die Tubulusveränderungen Folge der glomerulären Veränderungen sind. Diese Korrelation kann auch darauf hinweisen, daß ein oder mehrere pathogenetische Faktoren sowohl glomeruläre als auch tubuläre Veränderungen bewirken.

4. Interstitium, Epithelien, Lumina

Bei den Hochdrucknieren umfaßte das mittlere relative Interstitiumvolumen 16,1 ± 3,1 Vol %. Es war vergrößert gegenüber dem bei den Drosselnieren gemessenen Vergleichswert von 10,3 ± 1,0 Vol % (Abb. 23).
Die Verbreiterung des Zwischengewebes bei den Hochdrucknieren war bedingt durch Proliferation von Fibroblasten und Ablagerungen von Kollagen; entzündlich-zellige Infiltrate waren selten.
Dieser Befund einer hochdruckbedingten Nierenfibrose stimmt mit früheren Untersuchungen bei Ratten mit chronischer Hypertonie überein (z.B. Skelton 1955).

Das relative Volumen der Epithelien der Hochdrucknieren war signifikant kleiner als bei den Drosselnieren, während das relative Volumen der Lumina beider Nieren gleich war (Abb. 23). Wie die Gefäßlumina waren in den Hochdrucknieren also auch die Tubuluslumina nicht eingeengt.
Eine direkte Beziehung zwischen der mittleren Höhe des arteriellen Blutdruckes und der Größe des Interstitiumvolumens bestand bei den Versuchstieren nicht. Die bei den drei Tiergruppen gemessenen Werte für das Interstitiumvolumen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Abb. 24).
Auch durch Nierenbiopsieuntersuchungen an Patienten mit Niereninsuffizienz bei Nephrosklerose wurde gezeigt, daß Blutdruckhöhe und Ausmaß der interstitiellen Fibrose nicht positiv korreliert sind (Grund et al. 1978).
Es muß also hier wiederum festgestellt werden, daß bei chronischer Hypertonie die mittlere Höhe des arteriellen Druckes nicht das einzige Kriterium für die Schwere der Erkrankung ist und somit nicht allein das Ausmaß der Veränderungen bestimmt.

Biopsieuntersuchungen an Patienten zeigten, daß bei perimembranöser, akuter intrakapillärer, mäßiggradiger mesangio-

proliferativer, membranoproliferativer und fokal sklerosierender Glomerulonephritis, bei minimal proliferierender Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom sowie bei Amyloidose der Niere und bei Nephrosklerose die Breite des Niereninterstitiums signifikant korreliert mit der Höhe des Serum-Kreatinins (Bohle et al. 1977a, b, c; Fischbach et al. 1977; Mackensen et al. 1977; Grund et al. 1978). Im Gegensatz dazu bestand zwischen dem relativen Volumen des Interstitiums der Hochdrucknieren und der Höhe des Serum-Kreatinins der Versuchstiere keine Beziehung. Sowohl für die lineare wie auch für die parabolische Funktion war der Korrelationskoeffizient $r < 0,5$ (Abb. 25).

Eine mögliche Erklärung hierfür ergibt sich aus dem Vergleich unserer Meßwerte mit den Meßwerten bei Patienten mit z.B. perimembranöser Glomerulonephritis:

Bohle et al. (1977a) stellten fest, daß die Serum-Kreatinin-Konzentrationen unter 2,5 mg % bleiben, solange die Werte für das relative Volumen des Niereninterstitiums 25 Vol % nicht überschreiten. Erst eine weitere Zunahme des Interstitiumvolumens ist von einem beträchtlichen Anstieg des Serum-Kreatinins gefolgt.

Trägt man die Serum-Kreatinin-Werte in halblogarithmischer Darstellung gegen die entsprechenden Werte des Interstitiumvolumens auf, so äußert sich dieser Sachverhalt in einem initial sehr flachen Kurvenverlauf, dem sich ein steiler Anstieg anschließt. Würde man die bei den Versuchstieren ermittelten Werte in dieses Schaubild eintragen, so würden sie fast ausschließlich im Bereich des flachen Kurvenabschnittes liegen. Die Werte für das relative Interstitiumvolumen lagen zwischen 10,0 Vol % und 27,0 Vol %, die Serum-Kreatinin-Werte bewegten sich zwischen 0,82 mg % und 4,52 mg %.

Um eine endgültige Aussage über die Korrelation dieser Variablen bei der Ratte machen zu können, wären also zusätzliche Daten von Tieren nötig, bei denen die Werte für das relative Interstitiumvolumen und die Serum-Kreatinin-Werte höher liegen.

Man kann jedoch festhalten, daß es im Rahmen einer arteriellen Hypertonie zu einer Verbreiterung des Niereninterstitiums und damit zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann.
Diese hochdruckbedingte Verbreiterung des Interstitiums könnte vor allem dann zu einer Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion führen, wenn sie sich einer interstitiellen Fibrose anderer Genese gleichsam aufpfropft.

III. Aspekte zur Pathogenese der Hypertonie in der ersten und zweiten Versuchsphase

1. Die Niere als blutdruckwirksames Organ

Die Niere verfügt über mindestens zwei blutdruckwirksame Mechanismen:

1. Durch die Exkretion bzw. Retention von Natrium und Wasser wird die Größe des Blutvolumens beeinflußt. Dieser "Volumenmechanismus" ist wesentlich für die Autoregulation der Blutdruckhöhe und ist in allen Blutdruckbereichen wirksam; seine Wirkung tritt verzögert, d.h. innerhalb von Tagen ein, dann jedoch kann die Blutdruckhöhe vollständig, bis zum Erreichen der Norm korrigiert werden (Guyton et al. 1972).
2. Das Renin-Angiotensin-System (RAS) mit Angiotensin II als dem wichtigsten Effektorhormon ist als blutdruckwirksamer Mechanismus durch eine mittlere Reaktionszeit mit einem Wirkungseintritt innerhalb von Minuten charakterisiert. Es wird in Situationen stimuliert, die eine drohende arterielle Hypotonie signalisieren, etwa bei Natrium-, Blut- oder Flüssigkeitsverlust. Seine Effektivität ist begrenzt, zur völligen Blutdrucknormalisierung sind zusätzliche Mechanismen nötig (Guyton et al. 1972).

Inwieweit renal und extrarenal gebildete Prostaglandine unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen an der Blutdruckregulation beteiligt sind, kann zur Zeit noch nicht sicher beurteilt werden.

2. Erste Versuchsphase

Die Drosselnieren wurden im chronischen Stadium der Goldblatt-II-Hypertonie, ein Jahr nach der Arteriendrosselung entnommen. Unter Berücksichtigung der für die Drosselnieren ermittelten JGI-Werte soll abgewogen werden, welche Bedeutung das RAS einerseits und der renale Volumenmechanismus andererseits für die Aufrechterhaltung des Hochdruckes zum Zeitpunkt der Nierenentnahme hatten.

Die Höhe des JGI ist - zumindest unter verfügbaren chronischen Bedingungen - ein Maß für die Menge des Nierenrenins. Ein hoher Wert des JGI weist auf eine verstärkte Produktion und Sekretion, nicht etwa auf eine Suppression der Sekretion bei konstanter basaler Produktion hin (Page und McCubbin 1968). Unter chronischen Bedingungen sind Nierenreningehalt, Plasmareninaktivität und Höhe der JGI positiv korreliert (Tobian et al. 1959).
Es besteht kein Zweifel, daß bei experimenteller Goldblatt-II-Hypertonie der akute Blutdruckanstieg und die Aufrechterhaltung des hohen Blutdruckes im Frühstadium in erster Linie von der erhöhten Aktivität des RAS abhängig sind, während die pathogenetische Bedeutung des Volumenmechanismus in dieser Phase gering ist (z.B. Heptinstall 1965; Helmchen und Kneissler 1976). Wahrscheinlich nimmt die Volumenabhängigkeit mit längerer Hypertoniedauer zu (z.B. Merserau et al. 1972; Haber 1976).
Im Einklang hiermit scheint zu stehen, daß in der chronischen Phase der Goldblatt-II-Hypertonie der JGI der Drosselnieren im Vergleich zu den hohen Werten im Initialstadium oft erniedrigt ist. Die Erniedrigung des JGI ist dabei ausgeprägter als dem Rückgang der Granulation entspricht, der bei normalen Ratten mit zunehmendem Alter erfolgt (Cain und Kraus 1970).
Auch im vorliegenden Versuch war nach einjähriger Hypertoniedauer der mittlere Granulationsindex der Drosselnieren mit einem Wert von 12,2 (Abb. 19) nicht erhöht gegenüber

dem Normalwert des JGI bei der Ratte, der nach den Untersuchungen von Hartroft und Hartroft (1953) 12,0 und nach den Untersuchungen von Meyer et al. (1969) 12,3 beträgt.

Bei der Beurteilung der JGI-Werte und auch bei der Nieren- und Plasmareninbeurteilung muß jedoch berücksichtigt werden, daß sie Teilgrößen eines Regulationssystems sind, in dem physiologischerweise Schwankungen zum Beispiel des Blutvolumens oder des Blutdruckes zu reziproken Aktivitätszuständen des RAS führen. Es ist daher davon auszugehen, daß dieses Regulationssystem nicht aufgrund eines durchschnittlichen Normalwertes, sondern nur an Hand seines adäquaten oder inadäquaten Regulations- bzw. Funktionszustandes beurteilt werden kann.
So wäre eine Steigerung oder Dämpfung der Aktivität dieses Systems bei hypo- bzw. hypervolämischen Zuständen als normale Regulation zu bewerten, normale Plasma- und Nierenreninkonzentrationen und normale Indexwerte müßten dagegen unter diesen Bedingungen als inadäquat, d.h. als Ausdruck einer Fehlregulation angesehen werden (Lee 1969; Helmchen und Kneissler 1971; Giese 1973).
Die normalen Indexwerte der Drosselnieren der Versuchstiere können also unter zwei Aspekten eine fehlgesteuerte Funktion des RAS anzeigen:

1. Wenn die Goldblatt-II-Hypertonie - als eine renale Hypertonie - in der chronischen Phase unabhängig vom RAS war, müssen sich die Tiere in einem hypervolämischen Zustand befunden haben, dem erniedrigte Indexwerte adäquat gewesen wären.
2. Der erhöhte Systemblutdruck an sich hätte, auch wenn er nicht hypervolämisch bedingt gewesen wäre, zu einer Suppression der Reninproduktion führen müssen. Die Reninproduktion in den Drosselnieren war jedoch den jeweils niedrigeren Blutdruckwerten im poststenotischen Abschnitt der Nierenarterie angemessen. Zwar stieg der Blutdruck auch hier an und minderte die Aktivität des RAS, doch jeweils in geringerem Ausmaß.

Bei der Goldblatt-II-Hypertonie liegt also keine Störung im Regulationssystem, sondern ein Informationsfehler vor. Daß das System an sich richtig funktionierte, zeigt der Befund, daß der mittlere Indexwert der Drosselnieren bei der Tiergruppe C, der Gruppe mit den höchsten Blutdruckwerten, signifikant niedriger war als der Wert bei der Gruppe A, deren Blutdruckwerte niedriger waren (Abb. 21).

Für eine pathogenetische Bedeutung des RAS in der chronischen Phase der Goldblatt-II-Hypertonie sprechen auch die Ergebnisse von Versuchen, in den das RAS zeitweise "ausgeschaltet" wurde durch Infusion von kompetitiven Antagonisten des Angiotensin II (Helmchen und Kneissler 1976). Ein Teil der hypertonen Tiere reagierte auf diese Infusion mit einem unmittelbaren Blutdruckabfall. Einige der zunächst inhibitorresistenten Tiere zeigten nach einem Natrium- und Wasserentzug ebenfalls einen Blutdruckabfall. Dies spricht für eine Beteiligung sowohl des Volumenmechanismus als auch des RAS an der Aufrechterhaltung der Hypertonie, und es kommt klar zum Ausdruck, daß es sich hierbei um zwei komplementäre Mechanismen handelt, deren quantitative pathogenetische Bedeutung nicht nur bei den verschiedenen Formen der renalen Hypertonie, sondern auch individuell unterschiedlich ist.

Ob und in welchem Ausmaß zusätzliche, extrarenale Mechanismen im chronischen Stadium der Goldblatt-II-Hypertonie wirksam sind - etwa nervale Reflexmechanismen oder eine durch Gefäßveränderungen bedingte periphere Widerstandserhöhung -, kann hier nicht erörtert werden.

Welcher quantitative Anteil den beiden renalen Mechanismen bei der Aufrechterhaltung der Hypertonie zum Zeitpunkt der Entnahme der Drosselnieren zukam, hängt weitgehend vom Ausmaß der hypertensiven Veränderungen in den Hochdrucknieren ab.
Die dominierende Rolle geht dann vom RAS auf den Volumen-

mechanismus über, wenn die Exkretionsleistung der ungedrosselten Niere aufgrund histologischer Veränderungen zunehmend eingeschränkt wird (Laragh et al. 1975; Helmchen und Kneissler 1976).

Zwar wurden die Hochdrucknieren erst sechs Wochen nach der Entnahme der Drosselnieren entnommen und histologisch untersucht, doch kann aufgrund der morphologischen Befunde folgendes festgestellt werden:

Eine eingeschränkte Exkretionsleistung der Hochdrucknieren zum Zeitpunkt der Entnahme der Drosselnieren ist wahrscheinlich. Diese beruhte im vorliegenden Versuch nicht auf einer Minderung der renalen Perfusion infolge einer Obstruktion der präglomerulären Gefäße, sondern eher auf einer herabgesetzten Perfusion der geschädigten Glomerula und einer Einschränkung der Tubulusfunktion aufgrund der herdförmigen Tubulusatrophien und der interstitiellen Fibrose.

In diesem Stadium hatte die Goldblatt-II-Hypertonie Ähnlichkeit mit der Goldblatt-I-Hypertonie, die im chronischen Stadium unabhängig ist von einer Aktivierung des RAS.

3. Zweite Versuchsphase

Die zwei Wochen nach der Entnahme der Drosselnieren registrierte deutliche Senkung des arteriellen Blutdruckes (Abb. 3) ist teilweise auf den Abfall der Plasmareninaktivität zurückzuführen.
Der erneute Blutdruckanstieg im weiteren Versuchsablauf ist nicht Folge einer Einschränkung der Nierenfunktion nach einseitiger Nierenentnahme. Die Entnahme einer Niere bewirkt bei der Ratte keine wesentliche Blutdruckänderung, sofern die Restniere in ihrer Funktion nicht eingeschränkt ist (Meyer et al. 1969).
Zu fragen ist nun, ob diese, von Tobian und Ishii (1969) als "post-Goldblatt-Hypertonie" bezeichnete Hochdruckform als eine von der primär ungedrosselten Restniere ausgehende renale Hypertonie zu bezeichnen ist, oder ob jetzt extrarenale Mechanismen, wie etwa die Erhöhung des systemischen Widerstandes durch obstruktive Gefäßveränderungen (Koletsky und Rivera-Velez 1970), pathogenetisch überwogen.

Aufgrund der oben beschriebenen Situation zum Zeitpunkt der Entnahme der Drosselnieren liegt es nahe anzunehmen, daß im chronischen Stadium der Goldblatt-II-Hypertonie die Hochdrucknieren auch ohne Präsenz der Drosselnieren den erhöhten Blutdruck aufrechterhalten könnten.
Für die Annahme einer renalen Hypertonie spricht folgender Versuch:
Wurde die Drosselniere im Stadium der chronischen Goldblatt-II-Hypertonie nicht entfernt, sondern entklammert, so trat in einigen Fällen eine post-Goldblatt-Hypertonie auf, die sich beseitigen ließ, wenn die Hochdruckniere entfernt wurde (Floyer 1951).
Auch bei Ratten mit chronischer Goldblatt-II-Hypertonie konnte durch Entklammerung der Niere eine sofortige und anhaltende Normalisierung des Blutdruckes erzielt werden (Byrom und Dodson 1948).
Tritt daher im Experiment der Goldblatt-II-Hypertonie nach

Entdrosselung oder Entfernung der Drosselniere eine post-Goldblatt-Hypertonie auf, so ist die primär ungedrosselte Hochdruckniere als Ursache dafür anzusehen.
Daß hierbei Veränderungen in der Hochdruckniere ausschlaggebend sind, die im Zusammenhang mit der vorausgegangenen Hypertonie stehen, zeigen folgende Beobachtungen:

1. Eine post-Goldblatt-Hypertonie tritt um so früher und in um so stärkerem Ausmaß auf, je länger die Goldblatt-Hypertonie bestanden hat und vor allem, je schwerer sie verlaufen war (Tobian et al. 1958; Ljungqvist 1969; Helmchen 1974). Ein Vergleich des Blutdruckverlaufes bei den Tiergruppen A, B und C bestätigt dies (Abb. 5).
2. Eine post-Goldblatt-Hypertonie ist um so ausgeprägter, je schwerer die histologischen Veränderungen in der Hochdruckniere sind (Wilson und Byrom 1941; Page und McCubbin 1968). Auch im vorliegenden Versuch waren die histologischen Veränderungen in den Hochdrucknieren bei der Tiergruppe C, bei der der mittlere systolische Blutdruck nach der Entnahme der Drosselnieren am höchsten war, am stärksten ausgeprägt. Hier soll jedoch auch erwähnt werden, daß nach anderen Untersuchungen (Tobian et al. 1958; Koletsky und Rivera-Velez 1970; Ljungqvist 1969) eine post-Goldblatt-Hypertonie auch bei solchen Tieren auftrat, bei denen in den primär ungedrosselten Nieren nur minimale oder gar keine hypertensiven Schäden nachzuweisen waren.

Durch den bereits dargestellten Versuch der Entklammerung im Goldblatt-II-Modell mit sukzessiver Entnahme der Hochdruckniere (Floyer 1951) wird deutlich, daß die post-Goldblatt-Hypertonie auf einer pressorischen Funktion dieser Niere, nicht etwa auf einer herabgesetzten depressorischen Funktion, insbesondere des Nierenmarks, beruht. Denn wenn sich nach der Entfernung dieser Niere der Blutdruck normalisiert, muß sie an der Blutdruckerhöhung "aktiv" beteiligt gewesen sein.

Entsprechend den pathogenetischen Überlegungen zur chronischen Goldblatt-II-Hypertonie stellt sich jetzt die Frage, welche Bedeutung die beiden renalen blutdruckwirksamen Mechanismen für das Auftreten und die Aufrechterhaltung der post-Goldblatt-Hypertonie hatten.
Eine Beteiligung des Volumenmechnismus ist aufgrund der histologischen Veränderungen in den primär ungedrosselten Restnieren wahrscheinlich. Auch das relativ langsame, kontinuierliche Wiederansteigen des systolischen Blutdruckes nach der Entnahme der Drosselnieren ist charakteristisch für die Wirkung des Volumenmechanismus (Abb. 3, 5).
Um eine Aussage über die Aktivität des RAS machen zu können, wurde der JGI der Hochdrucknieren bestimmt. Der durchschnittliche Wert war 4,6 (Abb. 19).
Da man annehmen muß, daß die juxtaglomerulären Apparate in den Hochdrucknieren während der Goldblatt-II-Hypertonie zunächst fast degranuliert waren (Tobian et al. 1958), deutet schon dieser an sich niedrige Wert auf eine, wenn auch gering ausgeprägte Regranulierung der juxtaglomerulären Apparate während der chronischen Phase der Goldblatt-II-Hypertonie oder nach der Entnahme der Drosselnieren hin. Ob diese Reninproduktion bedeutsam war für die Pathogenese der post-Goldblatt-Hypertonie, kann nicht entschieden werden.
Hyperplastische und stark granulierte juxtaglomeruläre Apparate waren in den Hochdrucknieren sehr selten zu beobachten, und somit lag bei den Versuchstieren wahrscheinlich kein "intrarenaler Goldblattmechanismus" vor, bei dem präglomeruläre Gefäßstenosen Äquivalente sind von "Tausenden von kleinen Goldblattklammern, die um die afferenten Arteriolen gelegt sind" (Tobian 1967).
Daß nach der Erniedrigung des Blutdruckes nach der Entnahme der Drosselnieren keine vollständige Regranulation der juxtaglomerulären Apparate in den Hochdrucknieren erfolgte, kann nicht vollständig durch den oben erwähnten Rückgang der Granulation mit zunehmendem Alter der Versuchstiere erklärt werden.
Zwei Ursachen sind möglich:

1. Die Exkretionsleistung der Hochdrucknieren war in hohem Maße eingeschränkt. Durch die daraus resultierende Hypervolämie wurde die Reninproduktion durch negative Rückkopplung gering gehalten.
2. Hochdruckbedingte strukturelle Gefäßwandveränderungen reichten bis zum präglomerulären Teil des vas afferens heran. Dadurch wurde der hier lokalisierte Barorezeptor unfähig, Blutdruckschwankungen zu registrieren (Swales 1975).

Im vorliegenden Versuch kam also wahrscheinlich dem renalen Volumenmechanismus die dominierende Rolle bei der Pathogenese der post-Goldblatt-Hypertonie der Versuchstiere zu.

Gegen die Annahme, daß der Volumenmechanismus der einzige pathogenetische Faktor ist, und für eine Mitbeteiligung auch des RAS bei der post-Goldblatt-Hypertonie sprechen folgende Ergebnisse anderer Untersuchungen:

1. Wie oben dargestellt (Floyer 1951) trat eine post-Goldblatt-Hypertonie auch dann auf, wenn bei Tieren mit chronischer Goldblatt-II-Hypertonie die Drosselniere entklammert, statt entfernt wurde. Durch die entklammerte Niere war auch hier eine ausreichende Exkretion gewährleistet.
2. Auch bei Tieren mit einer post-Goldblatt-Hypertonie konnte durch Infusion eines Antagonisten des Angiotensin II teilweise sofort, teilweise nach Entzug von Natrium und Wasser ein Blutdruckabfall erzielt werden. Einige Tiere waren inhibitorresistent (Helmchen 1974). In diesem Versuch war die pathogenetische Bedeutung des RAS also bei den einzelnen Versuchstieren unterschiedlich.

Es ist schließlich auch möglich, daß sich im vorliegenden Versuch im Laufe der sechs Wochen nach der Entnahme der Drosselnieren die Hauptbedeutung von einem Mechanismus auf den anderen verlagerte.

Dieser Überlegung liegt die Hypothese zugrunde, daß eine Niere mit akuten hypertensiven Veränderungen eher zu Natrium- und Wasserverlusten neigt, während Reparationsvorgänge, die zur Fibrosierung und Obstruktion von Gefäßen und - dies traf im vorliegenden noch mehr zu - zur Vernarbung von Glomerula führen, die Exkretionsleistung zunehmend herabsetzen.
Da zum Zeitpunkt der Entnahme der Drosselnieren das Ausmaß der akuten Veränderungen in den Hochdrucknieren wahrscheinlich größer war als zu Versuchsende, könnte man annehmen, daß kurz nach der Nierenentnahme die Exkretion durch die Restniere noch ausreichend war oder daß die akute Volumenmehrbelastung sogar zur erhöhten Exkretion infolge Überschreitung der Rückresorptionskapazität und zur Stimulierung des RAS geführt hat.
Bevor hierüber sichere Aussagen möglich sind, müssen jedoch weitere Untersuchungen abgewartet werden, die prüfen, welche Bedeutung vaskuläre und glomeruläre Fibrosen für die Exkretionsleistung einer Niere haben.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Ratten wurde eine experimentelle Goldblatt-II-Hypertonie erzeugt.
Nach 9 Monaten wurden die Drosselnieren, nach weiteren 3 Monaten die Hochdrucknieren entfernt.

Nach 3 Monaten waren 80,4 %, nach 11 Monaten 54,1 % der lebenden Tiere hyperton.
Die höchsten Blutdruckwerte wurden im 3. und 4. Versuchsmonat erreicht. Zwischen dem 8. und 9. Monat starben die meisten der Tiere, die den Versuch nicht überlebten.
6 Wochen nach der Entnahme der Drosselnieren bestand bei 38,5 % der lebenden Tiere eine post-Goldblatt-Hypertonie. Am stärksten ausgeprägt war diese Hypertonie bei den Tieren, deren Blutdruck während der ersten Versuchsphase am höchsten gewesen war.

Zu den wichtigsten morphologischen Befunden sind zu zählen:
Hypertensive Veränderungen waren am stärksten ausgeprägt in den Hochdrucknieren derjenigen Tiere, deren Blutdruck in der ersten und zweiten Versuchsphase am höchsten gewesen war.
Die Veränderungen in den Hochdrucknieren waren nicht auf vaskuläre Strukturen, das heißt auf Arterien, Arteriolen und Glomerula beschränkt, sondern betrafen auch die Tubuli und das Interstitium - eine Tatsache, der der Begriff "hypertensive Nephropathie" am ehesten gerecht wird.

In den Hochdrucknieren waren die Lumenflächen der Arcuataarterien sowie auch der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen signifikant größer als in den Drosselnieren.

Die Media- und Adventitiaflächen der Arcuataarterien und der Interlobulararterien und afferenten Arteriolen waren bei den Gefäßen der Hochdrucknieren größer als bei den Gefäßen der Drosselnieren. Bei den Arcuataarterien waren die

Media- und Adventitiaflächen relativ stärker vergrößert als bei den Interlobulararterien und afferenten Arteriolen.

Bei allen Gefäßen bestand eine positive Korrelation zwischen der Größe der Adventitia- und Mediafläche sowie zwischen der Größe der Media- und Lumenfläche.

Die Diskussion der Pathogenese der Hypertonie in der Spätphase der ersten Versuchsphase und in der zweiten Versuchsphase zeigte, daß die arterielle Hypertonie wesentlich durch eine Exkretionseinschränkung infolge renaler Parenchymschäden bedingt war.
Die Granulierung der juxtaglomerulären Apparate und damit der Reningehalt der Hochdrucknieren in der zweiten Versuchsphase war herabgesetzt. Dies schließt jedoch nicht aus, daß das Renin-Angiotensin-System auch unter diesen Bedingungen in der Lage war, bei entsprechender Stimulation, z.B. durch Volumenentzug, die post-Goldblatt-Hypertonie aufrecht zu erhalten.

F. LITERATURVERZEICHNIS

BEILIN, L.J. and F.S. GOLBY: High arterial pressure versus humoral factors in the pathogenesis of the vascular lesions of malignant hypertension. The case for pressure alone.
Clin. Sci. mol. med. 52, 111-113 (1977)

BOHLE, A., U. HELMCHEN, D. MEYER, K.D. BOCK, L. BRÜNNING, H.H. EDEL, V. HEIMSOTH und F. SCHELER: Über die primäre und sekundäre maligne Nephrosklerose.
Klin. Wschr. 51, 841-857 (1973)

BOHLE, A., K.E. GRUND, U. HELMCHEN and D. MEYER: Primary malignant nephrosclerosis.
Clin. Sci. mol. med. 51, 23s-25s (1976)

BOHLE, A., K.E. GRUND, S. MACKENSEN and M. TOLON: Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine. Morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis.
Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 373, 15-22 (1977a)

BOHLE, A., R. BADER, K.E. GRUND, S. MACKENSEN and J. NEUNHÖFFER: Serum creatinine level and renal interstitium volume. Analysis of correlations in acute endocapillary glomerulonephritis and in moderately severe mesangioproliferative glomerulonephritis.
Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 375, 87-96 (1977b)

BOHLE, A., D. GLOMB, K.E. GRUND and S. MACKENSEN: Correlations between relative interstitial volume of the renal cortex and serum creatinine concentration in minimal changes with nephrotic syndrome and in focal sclerosing glomerulonephritis.
Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 376, 221-232 (1977c)

BRIGHT, R.: Tabular view of the morbid appearance in 100 cases connected with albuminous urine. With observations.
Guy's Hosp. Rep. 1, 380-400 (1836)

BYROM, F.B.: The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension.
Lancet II, 201-211 (1954)

BYROM, F.B.: The hypertensive vascular crisis. An experimental study.
London: W. Heinemann Medical Books ltd. 1969

BYROM, F.B. and I.F. DODSON: The causation of acute arterial necrosis in hypertensive disease.
J. Path. Bact. 60, 357-368 (1948)

CAIN, H. und B. KRAUS: Sekretionsstudien am juxtaglomerulären Apparat der Niere bei verschieden alten Ratten.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 54, 565-570 (1970)

CAIN, H. und B. KRAUS: Der juxtaglomeruläre Apparat der Rattenniere im Verlauf von Wachstum, Reifung und Alterung.
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 9, 164-179 (1971)

CHUSILP, S., A.S. HUA and P. KINCAID-SMITH: Accelerated hypertension in the rat: Relation between renin, renal vascular lesions, salt intake and blood pressure.
Clin. Sci. mol. med. 51, 68-71 (1979)

FAHR, Th.: Über maligne Nierensklerose (Kombinationsform).
Zbl. allg. Path. path. Anat. 27, 481-498 (1916)

FAHR, Th.: Über Nephrosklerose.
Virchows Arch. path. Anat. 226, 119-178 (1919)

FISCHBACH, H., S. MACKENSEN, K.E. GRUND, A. KELLNER and A. BOHLE: Relationship between glomerular lesions, serum creatinine and interstitial volume in membranoproliferative glomerulonephritis.
Klin. Wschr. 55, 603-608 (1977)

FLOYER, M.A.: The effect of nephrectomy and adrenalectomy upon the blood pressure in hypertensive and normotensive rats.
Clin. Sci. 10, 405-421 (1951)

FLOYER, M.A.: Further studies on the mechanism of experimental hypertension in the rat.
Clin. Sci. 14, 163-181 (1955)

FRIEDMANN, B., J. JARMAN and P. KLEMPERER: Sustained hypertension following experimental unilateral injuries. Effects of nephrectomy.
Am. J. Med. Sci. 202, 20-28 (1941)

GIESE, J.: The pathogenesis of hypertensive vascular disease.
Copenhagen: Munksgaard 1966

GIESE, J.: Renin, angiotensin and hypertensive vascular damage: A review.
Am. J. med. 55, 315-322 (1973)

GOLDBLATT, H., J. LYNCH, R.F. HANZAL and W.W. SUMMERVILLE: Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia.
J. exp. med. 59, 347-379 (1934)

GOLDBY, F.S.: The arteriolar lesions of steroid hypertension in rats.
Clin. Sci. mol. med. 51, 319-329 (1976)

GOLDBY, F.S. amd L.J. BEILIN: The evolution and healing of arteriolar damage in renal clip hypertension in the rat. An electron microscope study.
Clin. Sci. 44, 139-148 (1973)

GOORMAGHTIGH, N.: Histological changes in the ischemic kidney with special reference to the JGA.
Am. J. Path. 16, 409-416 (1940)

GROSS, F., H. BRUNNER and M. ZIEGLER: Renin-angiotensin-system, aldosterone and sodium balance.
Rec. Progr. Horm. Res. 21, 119-167 (1965)

GRUND, K.E., S. MACKENSEN, J. GRÜNER, J. NEUNHOEFFER, H. BADER and A. BOHLE: (Benign nephrosclerosis resp. transition from benign to secondary malignant nephrosclerosis) Correlations between morphological and functional parameters.
Klin. Wschr. 56, 1147-1154 (1978)

GUYTON, A.C., T.G. COLEMAN, A.W. COWLEY, K.W. SCHEEL, R.D. MANNING and R.A. NORMAN: Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension.
Amer. J. med. 52, 584-594 (1972)

HABER, E.: The role of renin in normal and pathological cardiovascular homeostasis.
Circ. 54, 849-861 (1976)

HARTROFT, P.M. and W.S. HARTROFT: Studies on renal juxtaglomerular cells. I. Variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone acetate.
J. exp. med. 97, 415-428 (1953)

HELMCHEN, U.: Renin and the juxtaglomerular apparatus in experimental post-Goldblatt-hypertension (abstr.).
Kidney International 5, 308 (1974)

HELMCHEN, U. und U. KNEISSLER: Die pathogenetische Bedeutung der normalen Plasma-Reninaktivität für die chronische Phase des experimentellen Hochdrucks nach einseitiger Nephrektonie.
In: Fortschritte der Nephrologie, A. BOHLE und G.E. SCHUBERT (Hrsg.), pp. 407-412, Stuttgart-New York: F.K. Schattauer 1971

HELMCHEN, U. und A. SCHÖLL: Experimentelles Modell der akuten hypertensiven Nephropathie.
Verh. dtsch. Ges. Path. 55, 635-640 (1971)

HELMCHEN, U., U. KNEISSLER, J.F. LIARD and G. PETERS: Renin secretion in the earliest stage of Goldblatt-type hypertension in the rat.
Klin. Wschr. 50, 841-844 (1972)

HELMCHEN, U. and U. KNEISSLER: Role of the renin-angiotensin system in renal hypertension. An experimental approach.
In: Current topics in pathology vol. 61, "Glomerulonephritis", E. GRUNDMANN and W.H. KIRSTEN (Ed.), pp. 203-238, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1976

HEPTINSTALL, R.H.: The role of the juxtaglomerular apparatus in experimental renal hypertension in the rat.
Lab. Invest. 14, 2150-2159 (1965)

HEPTINSTALL, R.H.: Pathology of the kidney.
Boston: Little Brown and Co. 1966

HOLLANDER, W.: Role of hypertension in arteriosclerosis and cardiovascular disease.
Am. J. Cardiol. 38, 786-800 (1976)

KINCAID-SMITH, P., J.B. HOBBS, A. FRIEDMAN and D.C. MATHEWS: Structural and ultrastructural alterations in mesenteric and renal arterioles following infusion of vasoactive agents.
In: Hypertension, J. GENEST and W. KOIW (Ed.), p. 97, New York: Springer 1972

KOLETSKY, S. and J.M. RIVERA-VELEZ: Renin-angiotensin system in microembolic renal hypertension.
Arch. Path. 85, 1-9 (1968)

KOLETSKY, S. and J.M. RIVERA-VELEZ: Factors determining the success or failure of nephrectomy in experimental renal hypertension.
J. Lab. clin. med. 76, 54-65 (1970)

KRAMER, P., K.W. RUMPF und B. OCHWADT: Hämodynamische Charakteristika einer experimentellen Nierenarterienstenose bei der Ratte.
In: Renale Elimination von Pharmaka, R. HEINTZ und H. HOLZHÜTER (Hrsg.), pp. 655-661, Aachen 1972

LAPP, H. und J. BOHL: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur hypertensiven Mikroangiopathie.
Med. Welt 26, 1080-1083 (1975)

LARAGH, J.H., L. BAER, H.R. BRUNNER, F.R. BÜHLER, J.E. SEALEY and E.D. VAUGHAM: Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease.
Am. J. med. 52, 633-652 (1972)

LARAGH, J.H., J.E. SEALEY, F.R. BÜHLER, E.D. VAUGHAM, H.R. BRUNNER, H. GAVRAS and L. BAER: The renin axis and vasoconstrictor volume analysis for understanding and treating renovascular and renal hypertension.
Am. J. med. 58, 4-13 (1975)

LEE, M.R.: Renin and hypertension. A modern synthesis.
London: Lloyd-Luke (Medical books) ltd. 1969

LUNGQVIST, A.: Intrarenal vascular alterations and the persistence of experimental hypertension.
Acta path. microbiol. scand. 76, 561-574 (1969)

LUNGQVIST, A. and J. LAGERGREN: Normal intrarenal arterial pattern in adult und ageing human kidney. A microangiographic and histological study.
J. Anat. 96, 285-300 (1962)

MACKENSEN, S., K.E. GRUND, R. BADER and A. BOHLE: The influence of glomerular and interstitial factors on the serum creatinine concentration in renal amyloidosis.
Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 375, 159-168 (1977)

MERSERAU, W.A., S. MOORE and H. FERNANDEZ: Renal renin in experimental nephrosclerosis.
J. Path. 108, 319-326 (1972)

MEYER, D., U. HELMCHEN, H. FISCHBACH und G. SCHAECHTELIN: Renin und juxtaglomerulärer Apparat bei unilaterial nephrektomierten Ratten.
Verh. dtsch. Ges. Path. 53, 401-405 (1969)

MEYER, D., U. HELMCHEN und A. BOHLE: Hypertensive glomeruläre Schäden.
Verh. dtsch. Ges. Path. 57, 392 (1973)

MEYER, D., H. WEHNER und A. BOHLE: Über glomeruläre Veränderungen bei primärer und sekundärer Nephrosklerose.
Verh. dtsch. Ges. Path. 58, 481 (1974)

MÖHRING, J.: High arterial pressure versus humoral factors in the pathogenesis of the vascular lesions of malignant hypertension. The case for humoral factors as well as pressure.
Clin. Sci. mol. med. 52, 113-117 (1977)

MORITZ, A.R. and M.R. OLDT: Arteriolar sclerosis in hypertensive and normotensive individuals.
Am. J. Path. 13, 679-728 (1937)

MUIRHEAD, E.E., L.B. TURNER and A. GROLLMAN: Hypertensive cardiovascular disease - Nature and pathogenesis of arteriolar sclerosis induced by bilateral nephrectomy as revealed by a study of its tinctorial characteristics.
Arch. Path. 52, 266-279 (1951)

PAGE, I.H. and J.W. McCUBBIN: Renal hypertension.
Chicago: Year book medical publishers 1968

RIEDE, U.N. und J. STAUBESAND: Quantitative morphologische Analysen von Gefäßwandschäden - I. Morphometrische Untersuchungen der Physio- und Pathosklerose.
In: Gefäßwand. Rezidivprophylaxe. Raynaud-Syndrom, H. EHRINGER, E. BETZ, A. BOLLINGER, E. DEUTSCH (Hrsg.), pp. 44-49, Baden-Baden-Köln-New York: Witzstrock 1979

ROMEN, W. und J. MÄDER-KRUSE: Die Veränderungen der tubulären Basalmembran bei Tubulusatrophie. Eine elektronenmikroskopische Studie an der Rattenniere.
Verh. dtsch. Ges. Path. 61, 353 (1977)

SCHAECHTELIN, G., D. REGOLI and F. GROSS: Bio-assay of circulating renin-like pressor material by isovolemic cross circulation.
Am. J. Physiol. 205, 303-306 (1963)

SKELTON, F.R.: Experimental hypertensive vascular disease in the rat.
Arch. Path. 60, 190-220 (1955)

SMITH, C.L.: Rapid demonstration of juxtaglomerular granules in mammalians and birds.
Stain Technol. 41, 291-294 (1966)

SOMMERS, S.C., A.S. RELMAN and R.H. SMITHWICK: Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension.
Am. J. Path. 34, 685-715 (1958)

SPIRO, D., R.G. LATTES and J. WIENER: The cellular pathology of experimental hypertension. I. Hyperplastic arteriolarsclerosis.
Am. J. Path. 47, 19-49 (1965)

SWALES, J.D.: Low-renin hypertension: nephrosclerosis?
Lancet I, 75-77 (1975)

THIEL, G., M. HUGUENIN, J. THORHORST, L. PETERS, G. PETERS and F. BRUNNER: "Low-renin" and "high-renin" hypertension in the rat I (abstr.).
Kidney International 3, 273 (1973)

TOBIAN, L.: Renin release and its role in renal function and the control of salt balance and arterial pressure.
Fed. Proc. 26, 48-54 (1967)

TOBIAN, L., J. THOMPSON, R. TWEDT and J. JANECEK: Granulation of juxtaglomerular cells in renal hypertension, desoxycorticosterone and postdesoxycorticosterone hypertension, adrenal regeneration hypertension, and adrenal insufficiency.
J. Clin. Invest. 37, 660-671 (1958)

TOBIAN, L., J. JANECEK and A. TOMBOULION: Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 100, 94-96 (1959)

TOBIAN, L., K. COFFEE and P. McCREA: Contrasting exchangeable sodium in rats with different types of Goldblatt hypertension.
Am. J. Physiol. 217, 458-460 (1969)

TOBIAN, L. and M. ISHII: Interstitial cell granules and solutes in renal papilla in post-Goldblatt-hypertension.
Am. J. Physiol. 217, 1699-1702 (1969)

VOLHARD, F. und Th. FAHR: Die Brightschen Nierenkrankheiten.
Berlin: Springer 1914

WIENER, J., D. SPIRO and R.G. LATTES: The cellular pathology of experimental hypertension. II. Arteriolar hyalinosis and fibrinoid change.
Am. J. Path. 47, 457-485 (1965)

WILSON, C. and F.B. BYROM: Renal changes in malignant hypertension. Experimental evidence.
Lancet 263, 136-139 (1939)

WILSON, C. and F.B. BYROM: The vicious circle in chronic Bright's disease. Experimental evidence from the hypertensive rat.
Quart. J. Med. 10, 65-93 (1941)

Herrn Professor Dr. U. Helmchen danke ich herzlich für seine stete Bemühung um den Fortgang der Arbeit und für die wertvollen Anregungen bei der Diskussion der morphologischen Befunde.
Mein Dank gilt auch Fräulein U. Kneissler, die die mikroskopischen Untersuchungen mitbetreute.

LEBENSLAUF

Am 26. Juli 1954 wurde ich, Beate Jakob, geb. Stark, als Tochter des Edmund Stark und seiner Ehefrau Brunhilde, geb. Maurer, in Biberach/Riß geboren.

1961 – 1965:	Besuch der Grundschule in Ravensburg
1965 – 1973:	Besuch des Spohn-Gymnasiums in Ravensburg
Juni 1973:	Reifeprüfung
1973–1980:	Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
23.10.1980:	Medizinisches Staatsexamen